

**Effektivität der Plättchenkonzentration
beim hämatologisch, onkologischen Patienten
nach Stammzelltransplantation
in Abhängigkeit von
klinischen, immunologischen und präparativen Aspekten**

**Dissertation von Nadine Beuershausen
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

Abkürzungsverzeichnis

ACD-A	Acid-Citrat-Dextrose, Lösung A (Zitrat)
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
BCNU	Carmustin
BSA	Body surface area, Körperoberfläche
CCI	Corrected Count Increment
CML	Chronische Myeloische Leukämie
EK	Erythrozytenkonzentrat
G-CSF	Granylocyte-Colony Stimulating Factor
GPT	Gammapartikel
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HL	Hodgkin-Lymphom
HLA	Human Leucocyte Antigen
HPA	Human Platelet Antigen
KMT	Knochenmarkstransplantation
MDS	Myeloische Dysplastische Syndrom
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PLT	Blutplättchen
TBI	Total Body Irridation
TK	Thrombozytenapheresekonzentrat
TFG	Transfusionsgesetz

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	01
2	Einleitung	03
	2.1 Herstellung der Thrombozytenapheresekonzentrate	03
	2.2 Lagerung der Thrombozytenapheresekonzentrate	04
	2.3 Verwaltung der Thrombozytenapheresekonzentrate	04
	2.4 Transfusionsgesetz	05
	2.5 Mildred-Scheel-Knochenmarkstransplantationsstation	05
3	Zielsetzung	06
	3.1 Das corrected count increment (CCI)	06
	3.2 Die Wiederfindungsrate (Recovery)	07
	3.3 Faktoren, die die Effektivität der Thrombozytenapheresekonzentrate beeinflussen	07
4	Patienten und Methoden	08
	4.1 Patienten	08
	4.1.1 Auswahlkriterien	08
	4.1.2 Erfassung der Patientendaten	09
	4.1.3 Patientendaten	10
	4.1.4 Datenerfassung	12
	4.2 Geräte und Medikamente	13
	4.2.1 Zellseparator	13
	4.2.2 Medikamente	13
	4.3 Hard und Software	15
	4.4 Studienbeschreibung	15

4.5 Methoden.....	18
4.5.1 Vorgehensweise bei Aufnahme der Patienten.....	18
4.5.2 Labor	19
4.5.3 Bedside-Test vor Konservengabe.....	19
4.5.4 Verwendete Formeln	20
4.6 Statistik	20
4.6.1 Art der Auswertung	21
4.6.2 Begründung für die Wahl der Tests	22
5 Ergebnisse	23
5.1 Darstellung der Ergebnisse	23
5.1.1 Mittelwerte des CCI der allogenen und autologen Gruppe	26
5.1.2 Mittelwerte des CCI der Diagnosegruppen	27
5.1.3 Mittelwerte der Recovery der allogenen, autologen sowie Diagnosegruppen	28
5.2 Testergebnisse	29
5.2.1 CCI Analyse	28
5.2.2 Recovery Analyse	29
5.2.3 Regressionsanalyse	30
5.2.3.1 Signifikanz der Faktoren	30
5.2.3.2 Aufgenommene Faktoren	31
5.2.3.3 Regressionsgerade	31
5.3 Graphiken	32
6 Diskussion.....	40
7 Schlussfolgerungen.....	50
8 Literaturverzeichnis	51

9 Anhang

9.1 Tabellenverzeichnis

9.2 Abbildungsverzeichnis

9.3 Lebenslauf

9.4 Danksagung

9.5 Ehrenwörtliche Erklärung

1 Zusammenfassung

Die Transfusionsmedizin hat in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Durch das Arzneimittelgesetz, das 1998 in Kraft getretene Transfusionsgesetz, die Richtlinien zur Hämotherapie und die pharmazeutische Betriebsverordnung soll dem Spender und dem Empfänger von Blutprodukten oder Blutbestandteilen eine ausreichende Versorgung und Sicherheit garantiert werden.

Ziel dieser Arbeit war, die Effektivität der Versorgung von hämatologisch, onkologischen Patienten mit Thrombozytenapheresekonzentraten (TK) aus dem Institut für Transfusionsmedizin in der Stoystraße auf der Mildred-Scheel-Station für Knochenmarkstransplantation (KMT) zu untersuchen. Wie effektiv waren die Plättchenkonzentrate, die verabreicht wurden und welche Faktoren können den Anstieg der Blutplättchen (PLT) nach Transfusion beeinflussen?

Über einen Zeitraum von 20 Tagen wurden 66 Patienten retrospektiv beobachtet. Die Akten stammten aus dem Archiv der Mildred-Scheel-Station der Klinik für Innere Medizin II aus Lobeda. Es wurde eine Reihe von Daten erfasst, die es anschließend möglich machen sollte verschiedene Parameter zu berechnen. Die Parameter waren das corrected count increment (CCI), die Wiederfindungsrate (Recovery) und die signifikanten Faktoren, die den Verbrauch an TK beeinflussten. Die Datenerfassung beinhaltete das Geburtsdatum, die Größe, die Blutgruppe oder die Diagnose des Patienten. Die tägliche Dokumentation betraf das Gewicht, Fieber, die hämorrhagische Diathese, den Hämatokrit (Hkt), den Hämoglobinwert (Hb), die Thrombozyten vor und nach Transfusion sowie die Gabe von Medikamenten oder Blutkomponenten. Die Patienten unterschieden sich erstens in der Art der Stammzelltransplantation, in allogenen und autologen und zweitens hinsichtlich der Diagnosen. Hier wären zu nennen: Akute lymphatische Leukämie (ALL), Akute myeloische Leukämie (AML), Chronische myeloische Leukämie (CML), Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), Hodgkin-Lymphom (HL), Myeloische dysplastische Syndrom (MDS), solitäre Tumore und Myeloma.

Die Datenerfassung erfolgte über Excel und die statistische Auswertung über SPSS 12.0.1.

Die Ergebnisse zeigten unterschiedliche Effektivitäten in Bezug auf die Art der Stammzelltransplantation, wobei die autologe Gruppe besser abschnitt als die allogene und hinsichtlich der Diagnosen, wobei die Gruppe des MDS den ersten Platz einnahm. Insgesamt schnitt das CCI besser ab als die Wiederfindungsrate, da diese bei der Gruppe der Myeloma bis auf zwei Tage nie den Sollwert von 50-70% erreichte. Bei einem Ranking der Gruppen bezogen auf das CCI konnte also die Gruppe der MDS den ersten Platz, die Gruppe der Myeloma den zweiten und die Gruppe der NHL den dritten Platz einnehmen. Es folgten die Gruppe der solidären Tumore und der AML. Die Transfusionen der Gruppe der allogenen, autologen, der CML, HL und der ALL konnten nicht als erfolgreich bezeichnet werden.

In Bezug auf die Recovery nahm die Gruppe der Myeloma Platz Nummer Eins ein. Die Gruppe der NHL, MDS, AML, allogenen Patienten, CML, solidären Tumore, HL, autologen Patienten und ALL folgten.

An Hand der Regressionsanalyse konnte festgestellt werden, welche Faktoren signifikant den TK-Verbrauch beeinflussten. Einfluss hatten die Art der Stammzelltransplantation (allogen oder autolog), die Diagnosen ALL, CML und Myeloma, die Blutgruppe 0 negativ, die Konditionierung mit Melphalan, die Gabe von Immunglobulinen und die Gabe von 130µg Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF).

Festzustellen ist, dass die Medikamentengabe in Zukunft noch weiter untersucht werden sollte, um den Anstieg der Blutplättchen nach Transfusion zu verbessern.

2 Einleitung

Im Klinikum Jena werden jährlich 8.500 TK verwendet. Im Institut für Transfusionsmedizin werden 98% durch Thrombapherese produziert und 2% von anderen Einrichtungen zugekauft.

2.1 Herstellung der Thrombozytenapheresekonzentrate

Die Herstellung der TK erfolgt im Institut für Transfusionsmedizin in Jena mit dem Zellseparator, nach der "continuous flow centrifugation" (CFC) der Trima Gambro BCT. Hierbei wird das Blut des Spenders aus einer Armvene in die Maschine eingeleitet und durch Dichtezentrifugation separiert. Die PLT werden in einen Sammelbeutel eingeleitet und der Rest des Bluts wird zum Spender zurückgeführt. Als Stabilisator wird das Citrat ACD-A verwendet, das dem Blut nach Entnahme aus der Spenderarmvene beigemischt wird. Dadurch ist die Antikoagulation gewährleistet und es entsteht ein optimales pH-Milieu für die PLT. Ein Inhalt von $2 - 4 \times 10^{11}$ PLT in 250ml Plasma wird abgenommen. Die genaue Konzentration jeder Konserve wird dokumentiert.

2.2 Lagerung der Thrombozytenapheresekonzentrate

Die Lagerung der PLT Konzentrate erfolgt nach den gesetzlichen Vorgaben. Die PLT werden nach Gewinnung in speziellen gaspermeablen Kunststoffbeuteln im Blutdepot aufbewahrt. Das Verhältnis von Beutelvolumen zu Zelloberfläche wird hierbei vergrößert. Da die TK in einem funktionell geschlossenen System hergestellt werden, unter konstanter Temperatur von $22 \pm 2 \text{ °C}$ aufbewahrt und ständiger Agitation im Inkubator ausgesetzt sind, ist eine Lagerung bis zu fünf Tage möglich. Um die Lagerungsdauer kurz zu halten, wird die Vorratshaltung auf ein Minimum beschränkt.

2.3 Verwaltung der Thrombozytenapheresekonzentrate

Die Ausgabe von TK erfolgt patientenbezogen aus dem Blutdepot Jena Lobeda mit Konservenbegleitschein. Diese Dokumente werden 30 Jahre aufbewahrt. Der Transport erfolgt nach den Gesetzen in geeigneten Behältern.

2.4 Transfusionsgesetz

Bereits 1989 wurden erstmals aus menschlichem Blut und Plasma hergestellte, medizinische Produkte in die pharmazeutische Rechtsprechung der Europäischen Gemeinschaft eingeschlossen. Um die Sicherheit der Blut-Transfusions-Kette und das öffentliche Vertrauen in das Transfusionswesen zu erhöhen, empfahl die Europäische Kommission 1994 die Entwicklung einer einheitlichen "Blutpolitik" und die Einführung geeigneter Maßnahmen. In Ergänzung zu den Bereichen Spende, Infektionssicherheit und Verarbeitung von Blut und Plasma hatte hier die optimale Anwendung den höchsten Stellenwert inne (Schramm 2000).

Das Arzneimittelgesetz, das 1998 in Kraft getretene Transfusionsgesetz (TFG) und die Hämotherapie-Richtlinien sind die wichtigsten Eckpfeiler zum Schutz von Spender und Empfänger. Im Mittelpunkt des TFG stehen die gesundheitlichen Interessen der Spender und der Empfänger von Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Ziel des TFG ist es die Risiken für Spender und Patienten zu minimieren.

2.5 Mildred-Scheel-Station für Knochenmarkstransplantation

Die Mildred-Scheel-Station wurde im Dezember 1996 ins Leben gerufen und behandelte im Januar 1997 den ersten transplantierten Patienten mit TK. 2004 konnte die Station bereits 70 Transplantationen aufweisen.

Die Patienten der Mildred-Scheel-Station sind hämatologisch, onkologische Patienten. Das Patientenspektrum weist eine Vielzahl von Diagnosegruppen wie HL, solitäre Tumore, Myeloma, NHL, AML, CML, MDS und ALL auf. Diese Patienten werden nach der Stammzelltransplantation mit TK versorgt.

3 Zielsetzung

Ziel des TFG ist die garantierte Patientenversorgung mit Konzentraten. Im Mittelpunkt des TFG steht der hämatologische Patient. Die Frage ist, ob die transfundierten Konzentrate angemessen sind. Plättchenkonzentrate sind teure Produkte und ihre Effektivität ist von vielen Faktoren abhängig. Mit dieser Frage beschäftigt sich die Transfusionsmedizin seit den 80er Jahren. Es ist wichtig diese Aspekte erneut zu untersuchen, weil innerhalb der letzten 20 Jahre die KMT enorme Fortschritte erreicht hat, insbesondere hinsichtlich der rechtlichen und wirtschaftlichen Aspekte. In der gegenwärtigen Zeit ist es zwingend, qualitätsgerechte Konzentrate für den Patienten zu verwenden.

3.1 Das corrected count increment (CCI)

Ein Maß für die Effektivitätsbewertung ist das corrected count increment (CCI). Das CCI berechnet den zu erwartenden Plättchenanstieg nach 1 Stunde oder wie in dieser Arbeit 24 Stunden nach Transfusion. Ein $CCI < 4,5 \times 10^9 / l$ nach 20-24 Stunden spricht für einen fehlenden Transfusionserfolg (Norfolk et al. 1998).

3.2 Die Wiederfindungsrate, Recovery

Die Wiederfindungsrate (engl.: recovery), die die Verteilung der Thrombozyten nach Transfusion im Blut und in der Milz beschreibt, beträgt im peripheren Blut nach erfolgreicher Transfusion etwa 60-70% (Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 2001).

3.3 Faktoren, die die Effektivität der Thrombozytenapheresekonzentrate beeinflussen

Die Plättchenwirksamkeit wird durch viele Faktoren positiv und negativ beeinflusst:

- präparative Aspekte (Herstellung, Lagerung und Alter der Konserven);
- immunologische Faktoren (Allo-Antikörper genannt HLA und HPA-Antigene, Auto- Antikörper und ABO-Antikörper);
- klinische Aspekte des Patienten (Fieber, hämorrhagische Diathese, Blutgruppe, Splenomegalie, Körper und Gewicht, Diagnose, Art der Stammzelltransplantation sowie Art und Dosierung der Medikamente inklusive Konditionierung);

Im Sinne des Transfusionsgesetzes war es Ziel dieser Arbeit herauszufinden, wie die Transfusionsqualität verbessert werden kann. Im Laufe der Geschichte der Transfusionsmedizin besteht die Möglichkeit, dass gewisse Maßnahmen eventuell überholt und veraltet sind. Dies herauszufinden und in Zukunft ändern zu können, ist für die Transfusionsmedizin und ihre Institute von großer Bedeutung.

4 Patienten und Methoden

4.1 Patienten

4.1.1 Auswahlkriterien

Die zwei Gruppen, bestehend aus jeweils 33 Patienten, wurden für diese Studie nach verschiedenen Kriterien ausgewählt. Zur aktuellen Datengewinnung diente das Archiv, welches nach den Patientenakten der letzten Jahre durchgesehen wurde. Weiterhin ließ sich die Länge des Patientenaufenthaltes nach der Art der Stammzelltransplantation definieren, die in dieser Studie für die Gruppe der allogenen Stammzelltransplantation 20 Tage beträgt. Bei der Gruppe der autologen Stammzelltransplantation wurde die Aufenthaltsdauer auf Station aufgrund von schnellerer Genesung auf 15 Tage gesenkt. Somit ergab sich für beide Gruppen eine Spanne von 15 Tagen Minimum und 20 Tagen Maximum Aufenthalt auf der Station. Die Wahl der Stammzelltransplantation teilte die Patienten in eine allogene und eine autologe Gruppe. Allogen bedeutet, dem Patienten wurden fremde Stammzellen zugeführt, die aber eine hohe Übereinstimmung in den Gewebemerkmale aufweisen müssen. Sie können von Verwandten oder aber auch von Fremdspendern sein. Autolog bezieht sich darauf, dass der Patient seine eigenen vor der Bestrahlung und Chemotherapie behandelten und entnommenen Stammzellen erneut transfundiert bekommt.

4.1.2 Erfassung der Patientendaten

Die Daten stammen aus dem Patientenaktenarchiv der Knochenmarkstransplantationsstation Mildred-Scheel der Klinik für Innere Medizin II in Jena, Lobeda. Hier findet die Aufbewahrung der Akten der Patienten inklusive Arztbriefen, Anamnesebögen, Kurven, Pflegeberichten, Dokumenten der Mikrobiologie und Transfusionsmedizin statt. Als erstes wurden 33 Patienten gesucht, die sich der allogenen Stammzelltransplantation unterzogen. Die Auswahl erfolgte anhand einer Liste, die UPN Nummer, Namen, Geschlecht, Geburtsdatum, Diagnose, Art der Stammzelltransplantation, Datum der Transplantation und Status darüber, ob der Patient zum Zeitpunkt des Erstellens der Liste noch gelebt hat. Je nach Verfügbarkeit der Daten und nach Vollständigkeit konnte der Zeitraum auf Juni 1999 bis November 2002 eingegrenzt werden. Die Daten über die TK, gewonnen aus der Transfusionsmedizin Jena bzw. der Blutbank der Klinik für Innere Medizin Lobeda, bezogen sich auf die tatsächliche PLT in Gpt / l, den Inhalt in ml und das Alter der TK.

Es wurden weiterhin im Zeitraum von Februar 2002 bis Mai 2004 insgesamt 33 Patienten entsprechend der dargelegten Parameter untersucht, die das Kriterium der autologen Stammzelltransplantation erfüllten. Sie befanden sich im Durchschnitt 15 Tage auf der Station.

4.1.3 Patientendaten

Beide Gruppen bestanden je aus 33 Patienten. (66 Patienten: 44 männlich / 22 weiblich). Das Durchschnittsalter belief sich auf 46,83 Jahre (Mittelwert) und 47 Jahre (Median).

Insgesamt konnten acht verschiedene Diagnosegruppen genannt werden. 18 Patienten gehörten der Gruppe der Myeloma an, 17 der AML, zehn der CML, neun dem NHL, vier der ALL und den solitären Tumoren und zuletzt jeweils zwei Patienten der Gruppe des HL und dem MDS. Die Verteilung entstand vollkommen zufällig durch die Auswahl nach Aufenthaltsdauer, Aktualität und Vollständigkeit der Daten.

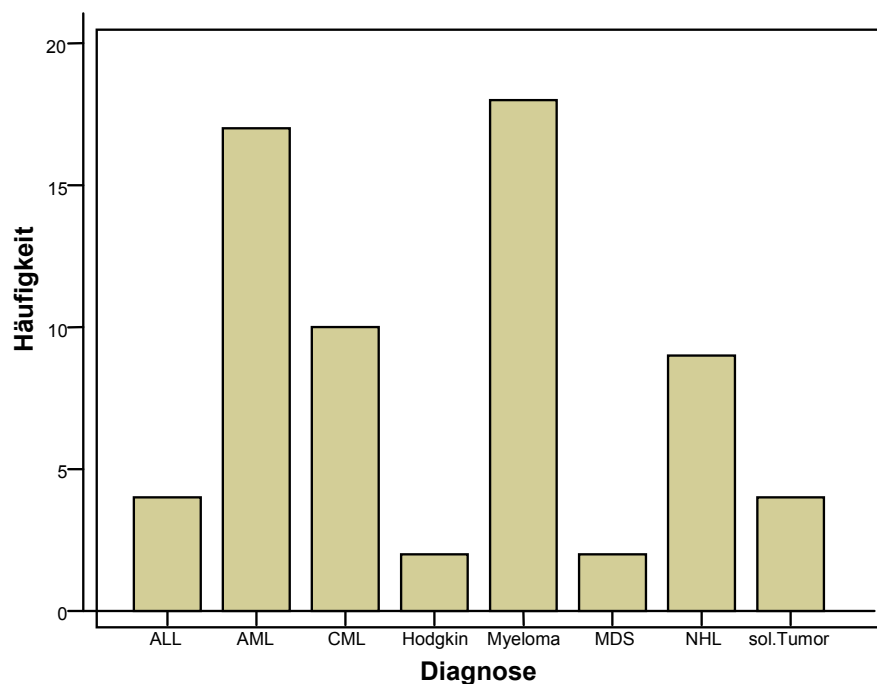


Abbildung 1: Darstellung der Diagnosegruppenverteilung

Tabelle 1: Verteilung der 66 Patienten auf die einzelnen Diagnosegruppen

	Allogen	Autolog	AML	ALL	CML	NHL	HL	MDS	Myeloma	Sol.Tumor
Anzahl	33	33	17	4	10	9	2	2	18	4

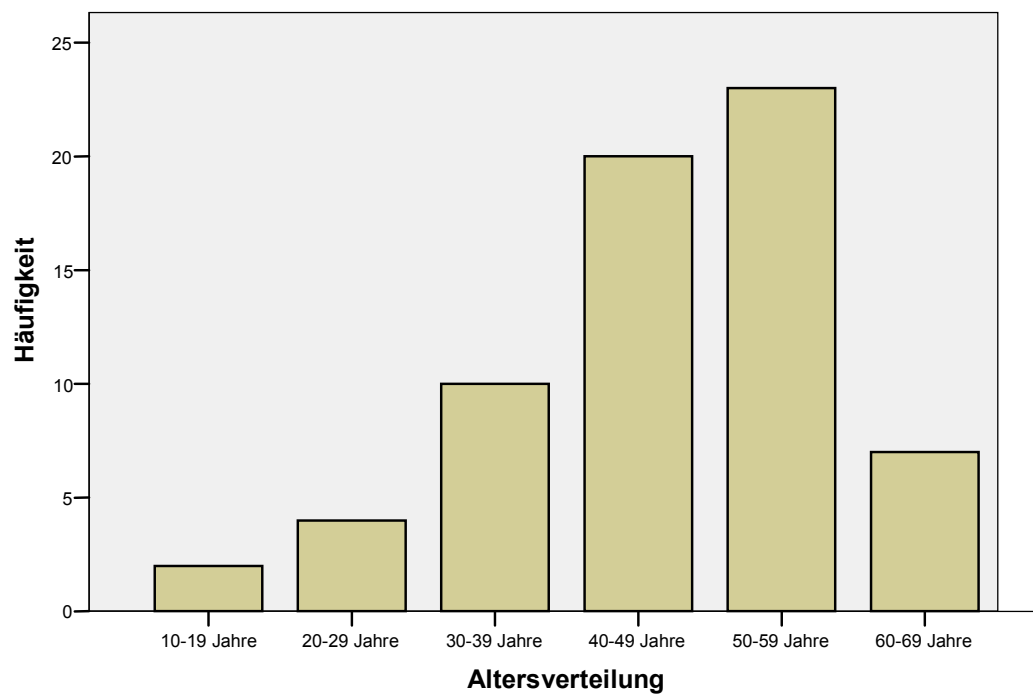


Abbildung 2: Altersverteilung der einzelnen Patienten

4.1.4 Datenerfassung

Jeder Patient wurde über einen Zeitraum von 15 bis 20 Tagen beobachtet. Neben den Initialen (erst Vorname und dann Nachname) und der UPN Nummer wurde Diagnose, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Blutgruppe des Patienten und des Spenders, sowie die Art der Konditionierung des Patienten vor der Transplantation in einer Excel'98 Tabelle festgehalten. Die Codierung beinhaltete u.a. 14 verschiedene Formen der Konditionierung. Die weitere Dokumentation aus der Patientenkurve umfasste täglich das Gewicht in Kilogramm, eventuelles Fieber (>38) in Grad Celsius, Splenomegalie, falls vorhanden, Ereignisse der hämorrhagischen Diathese, den Hämatokrit, den Hämoglobingehalt des Blutes, und mögliche Antikörper hinsichtlich HLA, HPA, ABO. Erhielt der Patient ein EK, so fand die Dokumentation anhand der Konservennummer und Blutgruppe statt. Das Gleiche gilt auch für Immunglobuline, die die Patienten in Form von Sandoglobulin 6g, Pentaglobin 15g und Intraglobin 7,5g einnahmen oder G-CSF der Firma Filgastrim, der in unterschiedlicher Dosis (130 μ g, 300 μ g oder 480 μ g) appliziert wurde. Nahm der Patient Antibiotika, Virostatika oder Mykotika zu sich, so fand dies Berücksichtigung. Zur Auswahl stand Metronidazol, Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Fluconazol, Amphotericin B, Ciprobay, Vancomycin, Aciclovir, Zienam, Ceftazidin und Tobramycin. Die PLT wurden jeden Tag in GPt/l erfasst. Bei Verabreichung von TK, wurde dies mit Kennzeichnung festgehalten. Anhand dieser Kennzeichnung war es zu späterem Zeitpunkt möglich das Alter der TK, die genaue Plättchenkonzentration und das Volumen in Milliliter im Institut der Transfusionsmedizin, Jena herauszufinden und somit die Thrombozytenmenge zu berechnen. Die PLT wurden 24 Stunden nach Transfusion erneut ermittelt. Dies machte es möglich die Effektivität der PLT und die Recovery anhand der geeigneten Formel zu berechnen.

4.2 Geräte und Medikamente

4.2.1 Zellseparator

Der in der Transfusionsmedizin Stoystraße 3, Jena eingesetzte und zur Herstellung verwendete Zellseparator nach dem Verfahren der "continuous flow centrifugation" (CFC) der Trima Gambro BCT stellt die TK durch Thrombozytenapherese her. Hierbei werden durch Verwendung von Zellseparatoren und unter Einsatz von ACD-A als Antikoagulanzen, die PLT gewonnen. Die TK enthalten in der Regel $2 - 4 \times 10^{11}$ PLT in 250 ml Plasma. Die Spendendauer liegt bei einer TK zwischen 50 und 60 Minuten.

4.2.2 Medikamente

Die Patienten erhielten während ihres Aufenthalts verschiedene Medikamente. Ein Wachstumsfaktor in drei verschiedenen Dosen (130, 300 oder 480 µg) der Firma Filgastrim zur Unterstützung der Bildung von weißen Blutkörperchen wurde subkutan appliziert.

Um das Risiko von Fieber und Infektionen möglichst gering zu halten, nahmen die Patienten unterschiedliche Antibiotika (Metronidazol, Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Ciprobay, Vancomycin, Zienam, Ceftazidim, Tobramycin), Mykotika (Fluconazol, Amphotericin B) und Virostatika (Aciclovir) ein.

Zur Unterstützung der Abwehrkräfte wurden Immunglobuline in Form von Sandoglobulin 6g, Pentaglobin 15g und Intraglobin 7,5g verordnet.

Grundsätzlich findet eine Woche vor der Transplantation die Konditionierung statt. Das bedeutet, dass das erkrankte Knochenmark zerstört wird, um erstens die kranken, bösartigen Zellen zu beseitigen, zweitens Freiraum für die Spenderzellen zu schaffen

und drittens die Abstoßung der Spenderzellen durch abwehrtüchtige Restzellen vom Patienten zu verhindern. Dies kann entweder durch eine hochdosierte Chemotherapie oder durch eine Kombination aus Chemotherapie und Ganzkörperbestrahlung geschehen.

Folgende 14 verschiedene Verfahren der Konditionierung kamen zum Einsatz:

- klassische Konditionierung: Ganzkörperbestrahlung (TBI) und Cyclophosphamid;
- metakine Konditionierung: Fludarabin, Busulfan und Antithymozytenglobulin;
- myeloadaptive Konditionierung: Ganzkörperbestrahlung, Cyclophosphamid und Antithymozytenglobulin;
- TAX-PEI: Paclitaxel, Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid;
- TEAM: Thiotepa, Etoposid, Cytarabin und Melphalan;
- BEAM: Carmustin (BCNU), Etoposid, Cytarabin und Melphalan;
- alleinige Gabe von Melphalan;
- Ara-C, TBI und Etoposid;
- Carboplatin und Etoposidphosphat;
- Fludarabin und Busulfan;
- Antithymozytenglobulin und Fludarabin plus klassische Konditionierung;
- TBI, Cyclophosphamid, Fludarabin und Antithymozytenglobulin;
- Fludarabin, Melphalan und Antithymozytenglobulin;
- TBI und Cyclophosphamid;

Bei einem Hämatokrits $< 25\%$ wurde dem Patienten blutgruppenidentische EK nach der Durchführung des Bedside-Tests transfundiert. Bei Werten unter 20 GPt / l erhielt der Patient TK der Blutgruppe entsprechend. Einem Teil der Patienten wurden Plasmaproducte verabreicht, um in Kombination mit der Gabe von Immunglobulinpräparaten die Produktion von Antikörpern zu steigern.

4.3 Hard-, und Software

Mit Hilfe von Excel'98 wurde laut Studienbeschreibung Tabelle1 für die allogenen und die autologen Patienten erstellt. Tabelle 2 in Excel'98 erfasste die Zahl der Fiebertage, den Verbrauch an TK und das Alter jedes Patienten. Diese Daten wurden in die SPSS Version 12.0.1 importiert und ein entsprechendes Tabellenlayout entworfen. Danach begann die Datenanalyse mit Hilfe von SPSS.

4.4 Studienbeschreibung

Es wurde pro Patient ein umfangreicher Datensatz erfasst, der im späteren Teil Effektivität der TK, Recoverywert und Faktoren, die den Verbrauch beeinflussten, erläutern sollen.

Bei jedem Patienten wurde täglich das Gewicht, eventuelles Fieber, der Hämatokrit, das Hämoglobin, der Thrombozytenwert, und die Medikamenten bzw. Konservengabe dokumentiert. Einmalig festgehalten wurden Diagnose, Art der Stammzelltransplantation, Alter, Größe, Blutgruppe des Patienten und Spenders sowie die eventuell aufgetretenen thrombozytenspezifischen Antikörper. Mit Hilfe dieser Informationen konnten dann CCI, Recoverywert und Verbrauch errechnet werden.

Die Codierung aller Merkmale erfolgte in den entsprechenden Tabellen nach jeweils gleichem Schema:

Geschlecht:	- männlich	= 1
	- weiblich	= 2
Diagnosen:	- ALL	= 1
	- AML	= 2
	- CML	= 3
	- HL	= 4
	- Myeloma	= 5
	- MDS	= 6
	- NHL	= 7
	- solitäre Tumore	= 8
Fieber (> 38 °C):	- kein Fieber	= 0
	- Fieber	= 1
Blutgruppe:	- A Rh+	= 1
	- A Rh-	= 2
	- 0 Rh+	= 3
	- 0 Rh-	= 4
	- B Rh+	= 5
	- AB Rh+	= 6
Immunglobulingabe:	- Keine Gabe	= 0
	- Sandoglobulin 6g	= 1
	- Pentaglobulin 15g	= 2
	- Intraglobulin 7,5g	= 3
periphere Stammzelltransplantation:		
	- nein	= 0
	- ja	= 1
Antibiotika-, Mykotika, Virostatikagabe:		
	- nein	= 0
	- ja	= 1

Konditionierung:	- klassische	= 1
	- metakine	= 2
	- TBI + Cyclophosphamid	= 3
	- Fludarabin, Melphalan + Antithymozytenglobulin	= 4
	- TBI,Cyclophosphamid,Fludarabin+Antithymozytenglobulin	= 5
	- Antithymozytenglobulin, Fludarabin + klassische	= 6
	- Fludarabin + Busulfan	= 7
	- myeloadaptive	= 8
	- TAX-PEI	= 9
	- Carboplatin + Etoposidphosphat	=10
	- TEAM	=11
	- Melphalan	=12
	- BEAM	=13
	- Ara-C, TBI + Etoposid	=14
G-CSF (Filgastrim):	- keineGabe	= 0
	- 480µg	= 1
	- 300µg	= 2
	- 130µg	= 3
Humanalbumin:	- nein	= 0
	- ja	= 1

4.5 Methoden

4.5.1 Vorgehensweise bei Aufnahme der Patienten

Vor der Aufnahme des Patienten erfolgen ausführliche Gespräche und eine detaillierte Aufklärung des Patienten und dessen Angehörigen über die anstehende Therapie. Die allogene Stammzelltransplantation ist eine Möglichkeit, dem Patienten fremdes - jedoch für ihn geeignetes- Stammzellmaterial zukommen zu lassen. Im Falle einer allogenen Stammzelltransplantation, müssen im Vorfeld eine Reihe von Laboruntersuchungen veranlasst werden. In diesem speziellen Fall müssen die Gewebemerkmale des Spenders und Empfängers weitgehend übereinstimmen. Sind Spender und Empfänger für einander kompatibel so spricht nichts gegen eine Transfusion. Die Patientenaufnahme erfolgt zwei Wochen vor dem Eingriff, da verschiedene Labortests und apparative Untersuchungen (EKG, Röntgen, Lungenfunktionstest, Ultraschall) durchgeführt werden müssen. Untersuchungen durch Kollegen der Hals-Nasen-Ohren-, Frauen-, und Augenheilkunde sowie eines Zahnarztes sollen Infektionen ausschließen. Jeder Patient erhält einen zentralen Venenkatheter, der in den darauffolgenden Wochen wichtig für Blutentnahme, Transfusionen, Medikamente und Nährstoffe ist.

Ein wichtiger Punkt vor der Transplantation ist die Konditionierung. Sie findet eine Woche vor dem Eingriff statt. Die Konditionierung geschieht entweder durch eine hochdosierte Chemotherapie oder durch eine Kombination der hochdosierten Chemotherapeutika mit einer Ganzkörperbestrahlung. Die Bestrahlung erfolgt an vier aufeinanderfolgenden Tagen und dauert pro Sitzung 45 - 50 Minuten.

Nach der Konditionierung benötigt der Patient einen Ruhetag, damit am Tag der Transplantation keine Spenderzellen durch Restbestände der Chemotherapeutika geschädigt werden können. Die Blutstammzellen können eigene sein oder von geeigneten Spendern kommen. Im ersten Fall spricht man von autolog, bei

Spenderzellennutzung, den so genannten allogenen Stammzellen, muss eine maximale Übereinstimmung an Gewebemerkmale vorliegen.

Ab Tag 0, sprich dem Transplantationstag, siedeln sich die neuen Stammzellen im Laufe der folgenden Tage in den Knochenmarkräumen an. Von nun an beginnen sie neue gesunde Zellen zu bilden. Ab Tag + 14 bis + 21 zeigte sich bei den allogenen Patienten, ob die neuen Zellen ihre Funktion erfolgreich übernommen hatten. Bei den autologen Patienten geschah dies schon früher und konnte bereits ab Tag + 8 beobachtet werden. Der Patient wird in dieser Zeit optimal durch Medikamente und die Gabe von EK, TK und Plasmaprodukten versorgt.

4.5.2 Labor

Ab dem Tag 0 wurde dem Patienten jeden Tag Blut entnommen, um ein Blutbild inklusive Hämatokrit, Hämoglobin und der Thrombozytenanzahl zu erstellen. Entzündungsparameter wie das CRP und die Leukozytenanzahl wurden ebenfalls mitbestimmt, um eine Infektion frühzeitig zu erkennen und die Funktionsweise der neuen Stammzellen zu überprüfen.

4.5.3 Bedside-Test

Vor Transfundierung eine Konserve bestehend aus Erythrozyten, führte der behandelnde Arzt einen Bedside-Test durch. Damit stellte er sicher, dass die Blutgruppen des Spenders und Empfängers übereinstimmten. Dies wurde mit genauer Uhrzeit inklusive der Konservennummer in die Kurve des Patienten eingetragen.

4.5.4 Verwendete Formeln

Die in dieser Arbeit verwendeten Formeln, wurden benutzt, um die Körperoberfläche (BSA), das Blutvolumen, die CCI und Recovery anzugeben.

Die BSA berechnet sich wie folgt:

- bei Männern: $\text{Körperlänge (cm)} \times 28,5 + \text{Gewicht (kg)} \times 31,6 - 2820$ (Du Bois, Geigy 1985).
- bei Frauen: $\text{Körperlänge (cm)} \times 16,52 + \text{Gewicht (kg)} \times 38,46 - 1369$ (Du Bois, Geigy 1985).

Das Blutvolumen errechnet sich durch die Formel:

$\text{Gewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körperlänge (cm)}^{0,725} \times 0,007184$ (Klinke und Silbernagel 1996).

$$\text{CCI} = \frac{(\text{Plt}/\mu\text{l nach Transfusion} - \text{Plt}/\mu\text{l vor Transfusion}) \times \text{BSA}(\text{m}^2)}{\text{Thrombozytenmenge des Präparates} \times 10^{11}}$$

$$\text{24h recovery (\%)} = \frac{\text{gemessenes Inkrement(Gpt/l)} \times \text{Blutvolumen(l)} \times 100}{\text{Anzahl der transfundierten Thrombozyten(Gpt/l)} \times 0,67.}$$

4.6 Statistik

4.6.1 Art der Auswertung

Nachdem die Tabellen von Excel'98 in SPSS 12.0.1 importiert und ein neues Tabellenlayout entworfen wurde, konnte mit den neuen Tabellen gearbeitet werden. Die erste Tabelle stellte den Verlauf des CCI von Tag 0 bis Tag + 20 für jeden Patienten von 0 bis 66 dar. Das Gleiche geschah für den Recoverywert und eine Zusammenfassung des Verbrauches an TK für jeden Tag und jeden Patienten. An Hand dieser Werte fand die Berechnung des Mittelwertes der CCI und der Wiederfindungsrate pro Tag für die allogene, die autologe und jede einzelne Diagnosegruppe statt. Diese Mittelwerte waren im Verlauf von Tag 0 bis Tag + 20 in Form von Tabellen und Liniengraphiken vergleichbar. Gegenübergestellt wurden die allogene und die autologe Gruppe so wie die acht Diagnosegruppen untereinander. Wichtig ist zu erwähnen, dass die Werte nur an den Tagen erhoben werden konnten, an denen eine TK verabreicht wurde.

Mit Hilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney U-Test konnte dann das CCI von der allogenen und autologen Gruppe auf Signifikanz hinsichtlich eines Unterschiedes untersucht werden. Der Mann-Whitney U-Test wurde auch für die Wiederfindungsrate verwendet.

Da es sich bei den Diagnosegruppen um mehr als zwei Gruppen handelt, wurde hier der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test angewendet, um hier ebenfalls einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das CCI und die Recovery herauszuarbeiten.

Um zu analysieren, ob verschiedene Faktoren einen Einfluss auf den Verbrauch hatten, wurde eine Regressionsanalyse verwendet. Hier zu war es wichtig, zunächst die einzelnen Merkmale wie Art der Stammzelltransplantation, Diagnoseart, Geschlecht, Anzahl der Fiebertage, Art der Konditionierung, Blutgruppe, Gabe von Immunglobulinen, Wachstumsfaktoren so wie Alter der TK untereinander auf Signifikanz mit Hilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney-Tests zu untersuchen. Danach konnte die Regressionsanalyse mit den signifikanten Merkmalen gestartet und die Regressionsgerade konstruiert werden. Sie ermöglicht einen Rückschluss darauf, welcher Faktor den Verbrauch in welchem Ausmaß beeinflusst.

4.6.2Begründung für die Wahl der Teste

Der Grund für die Wahl des nichtparametrischen Mann-Whitney-Test ist das Vorhandensein von zwei unabhängigen Stichproben im Falle der allogenen und autologen Gruppe hinsichtlich des CCI und der Recovery. Im Falle der acht von einander unabhängigen Diagnosegruppen fiel die Wahl auf den nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test.

Beim Gegenüberstellen der Merkmale für die Regressionsanalyse handelte es sich um den Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben, was die Verwendung des Mann-Whitney-Tests zur Signifikanzberechnung rechtfertigte.

Werte von $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant vorausgesetzt.

5 Ergebnisse

5.1 Darstellung der Ergebnisse

Tabelle 2: Gesamtüberblick der Ergebnisse jedes Patienten

Patient	Gruppe	Diagn	TK	Fieber	AK	Chemo	Geschl	CCI	Recov
R.H.223	1	1	10	1	0	1	1	4.5	31.0
U.L.226	1	3	7	0	0	1	1	6.7	39.0
B.I.229	1	2	5	0	0	1	1	4.9	27.0
B.M.230	1	2	6	0	0	1	2	9.0	26.0
A.K.238	1	3	14	0	0	2	2	10.0	22.0
A.B.239	1	3	22	1	0	2	1	10.0	26.0
R.L.240	1	2	8	0	0	3	1	7.6	33.0
F.H.241	1	2	6	3	0	3	1	6.7	16.0
W.N.242	1	2	12	0	0	3	1	3.6	24.0
S.Z.247	1	2	4	1	0	3	2	6.7	34.0
T.N.248	1	2	3	5	0	1	1	13.0	36.0
KP.L.251	1	2	8	1	0	3	1	6.0	27.8
H.L.144	1	3	9	5	0	1	2	5.8	15.8
F.F.191	1	4	9	8	0	1	1	4.0	18.0
B.S.245	1	5	4	10	0	4	1	9.5	33.5
M.M.244	1	5	9	4	0	4	1	6.0	27.0
R.H.256	1	2	4	5	0	3	2	5.0	19.0
A.W.259	1	3	4	1	0	1	2	12.0	33.6
W.K.262	1	2	4	4	0	3	2	12.6	34.8
KH.V.269	1	3	9	11	0	6	1	3.6	16.0
J.S.272	1	3	3	1	0	3	1	25.0	64.0
E.S.273	1	6	2	0	0	3	2	19.0	48.0
G.B.274	1	2	4	1	0	3	2	10.0	34.0
M.S.276	1	3	10	1	0	5	1	5.4	18.0
HJ.K.277	1	2	4	4	0	3	1	7.3	19.7
A.B.278	1	6	5	1	0	3	1	8.7	23.4
S.S.281	1	2	11	2	0	3	1	7.0	15.0
I.G.283	1	3	10	8	0	1	1	3.7	17.4
G.K.284	1	2	8	1	0	7	1	4.0	13.0
A.R.286	1	2	2	2	0	7	1	16.0	42.0
HJ.B.288	1	3	9	11	0	8	1	6.0	16.6
D.S.289	1	2	8	8	0	7	2	5.0	12.3
V.B.296	1	2	8	0	0	7	2	10.0	18.8
B.W.264	2	7	12	3	0	13	1	5.0	20.0
M.E.265	2	8	2	4	0	12	1	5.0	23.0
E.W.266	2	7	2	7	0	1	2	6.8	26.0
B.H.267	2	5	3	12	0	12	2	13.0	33.0
H.S.270	2	5	2	7	0	12	1	8.0	18.0
A.P.282	2	8	4	5	0	3	2	10.0	23.0
HJ.J.291	2	8	9	11	0	8	1	7.8	22.0
K.W.293	2	7	6	0	0	9	1	1.2	10.0

O.F.294	2	5	2	6	0	8	1	7.7	21.0
W.J.297	2	7	4	3	0	8	1	11.4	40.3
R.B.302	2	5	2	0	0	8	2	7.5	25.0
T.S.306	2	7	4	5	0	9	1	9.0	28.0
W.F.308	2	7	4	5	0	10	1	4.0	22.5
R.B.309	2	5	2	2	0	11	1	8.4	33.0
K.M.311	2	8	4	0	0	12	2	10.2	31.0
H.S.313	2	5	2	1	0	12	1	12.9	39.0
HL.P.314	2	4	3	0	0	12	2	6.0	14.0
U.M.317	2	5	2	0	0	11	1	12.0	34.0
E.R.318	2	7	2	5	0	12	2	12.3	26.0
R.H.327	2	5	6	15	0	12	2	11.3	25.0
H.A.328	2	1	8	1	0	12	1	5.5	22.0
M.R.329	2	1	5	7	0	13	1	9.0	30.5
D.B.330	2	5	1	7	0	12	2	13.0	38.0
H.M.332	2	5	3	4	0	10	1	11.0	31.0
B.M.334	2	5	9	2	0	12	1	2.5	10.0
S.H.337	2	1	34	0	0	2	2	3.7	8.0
M.Z.340	2	5	5	2	0	14	1	8.7	32.0
E.K.342	2	7	4	0	0	12	1	9.9	30.0
E.F.344	2	5	1	0	0	14	2	2.2	4.5
M.S.351	2	7	6	0	0	12	1	7.2	25.0
F.S.352	2	5	2	0	0	12	1	5.8	12.5
G.H.353	2	5	3	0	0	12	1	22.0	10.0
R.S.361	2	5	3	2	0	12	1	7.9	29.0

Codierung:

Gruppe:	- allogene	= 1
	- autologe	= 2
Diagnosen:	- ALL	= 1
	- AML	= 2
	- CML	= 3
	- HL	= 4
	- Myeloma	= 5
	- MDS	= 6
	- NHL	= 7
	- solitäre Tumore	= 8
TK:	- Anzahl der Thrombozytenkonzentrate	
Fieber:	- Anzahl der Fiebertage	
Antikörper(AK):	- negativ	= 0
	- positiv	= 1

Chemotherapie:	- klassische	= 1
	- metakine	= 2
	- TBI + Cyclophosphamid	= 3
	- Fludarabin, Melphalan + Antithymozytenglobulin	= 4
	- TBI, Cyclophosphamid, Fludarabin+Antithymozytenglobulin	= 5
	- Antithymozytenglobulin, Fludarabin + klassische	= 6
	- Fludarabin + Busulfan	= 7
	- myeloadaptive	= 8
	- TAX-PEI	= 9
	- Carboplatin + Etoposidphosphat	=10
	- TEAM	=11
	- Melphalan	=12
	- BEAM	=13
	- Ara-C, TBI + Etoposid	=14
Geschlecht:	- männlich	= 1
	- weiblich	= 2
CCI:	- corrected count increment in $10^9/l$	
24h Recovery:	- Angaben in %;	

Alle Transfusionen wurden nach den Richtlinien ABO kompatibel und nach ausgewähltem Rhesusfaktor transfundiert.

Das durchschnittliche Alter der Thrombozytenkonzentrate dieser Arbeit lag bei 2.71 Tagen.

Die durchschnittliche Thrombozytenmenge lag bei $4,4 \times 10^{11} / m^2$ BSA.

5.1.1 Mittelwerte des CCI der allogenen und autologen Gruppe

Für jede Gruppe wurde über den Verlauf von 20 Tagen der mittlere CCI Wert berechnet. Ein Transfusionserfolg liegt bei einem CCI $> 4,5 \times 10^9$ /l nach 20 - 24 Stunden vor (Norfolk et al. 1998).

Tabelle 3: Mittelwerte des CCI bei der allogenen und autologen Gruppe

	Allogene Gruppe	Autologe Gruppe
CCI Mittelwert	4,4	4,2
CCI Tag 0	14,8	
CCI Tag+3		6,8
CCI Tag+4	6,9	4,7
CCI Tag+5		6,7
CCI Tag+6		5,5
CCI Tag+7	4,7	6,9
CCI Tag+8		7
CCI Tag+9		6,4
CCI Tag+10	5	9,9
CCI Tag+11	7,9	6,6
CCI Tag+12	7,6	11,6
CCI Tag+14		6,5
CCI Tag+15	4,8	
CCI Tag+17	7,5	
CCI Tag+18		13,8
CCI Tag+19	6,4	

5.1.2 Mittelwerte des CCI der Diagnosegruppen

Tabelle 4: Mittelwerte des CCI der Diagnosegruppen

	ALL	AML	CML	HL	Myeloma	MDS	NHL	Sol.Tumor
CCI Mittelwert	0,8	5,8	3,3	3,6	9	9,2	7,9	5
CCI Tag0		7,4	22,2					
CCI Tag+2			5,2				6,6	
CCI Tag+3				4,8			9,2	5,3
CCI Tag+4		9,2		9,9	5,8		5,2	
CCI Tag+5					6,6		8,2	8,8
CCI Tag+6		6,5		5,2	5,3	7,3	6	5,6
CCI Tag+7				14	6,6	20,3	10,2	6,4
CCI Tag+8	7,3	4,6			8,4		7,3	
CCI Tag+9			7,6		6,7		8,1	9,2
CCI Tag+10		7		5,7	22,6		5,7	
CCI Tag+11		8			6,4	15,9	16,5	
CCI Tag+12	6,3	6	9,5		11,3			12,6
CCI Tag+13		4,8				10,6		
CCI Tag+14		11						9,2
CCI Tag+15		8,8	5,8		7,4			
CCI Tag+17		12	5,2		7,3			
CCI Tag+18					27,2			
CCI Tag+19		8,6						
CCI Tag+20					15,8			

5.1.3 Mittelwerte der Recovery der allogenen, autologen sowie Diagnosegruppen

Ebenfalls wurde die Wiederfindungsrate als weiteres Mittel der Effektivitätsbestimmung für TK Transfusionen berechnet. Dies geschah für jede Gruppe und den Verlauf von Tag 0 bis Tag + 20. Die Recovery beträgt im peripheren Blut nach erfolgreicher Transfusion etwa 60-70% (Vorstand und wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer 2001).

Tabelle 5: Recovery der allogenen und autologen Gruppe im Mittel

	Allogene Gruppe	Autologe Gruppe
Recovery in%	23,9	17,3

Tabelle 6: Recovery der Diagnosegruppen im Mittel

	ALL	AML	CML	HL	Myeloma	MDS	NHL	Sol.Tumor
Recovery in%	8,3	25,3	22,7	21,3	36,6	28,7	29,2	22,6

5.2 Testergebnisse

5.2.1 CCI nach Analyse

Nach Auswertung des nichtparametrischen Mann-Whitney-Tests bestand ein signifikanter Unterschied von $p < 0.025$ zwischen dem CCI der allogenen und der autologen Gruppe. Eine Differenz zwischen den beiden Gruppen wurde dokumentiert. Die Berechnung mit Hilfe des CCI ergab den höheren Plättchenanstieg für die autologe Gruppe. Für die einzelnen Diagnosegruppen konnte an Hand des nichtparametrischen Kruskal – Wallis - Tests kein signifikanter Unterschied für das CCI ermittelt werden, da $p = 0.059$. Die acht Diagnosegruppen unterscheiden sich nicht signifikant im Plättchenanstieg.

5.2.2 Recovery nach Analyse

Für die Wiederfindungsrate wurde in Bezug auf die allogene und die autologe Gruppe der Mann-Whitney-Test benutzt. Er ergab keinen signifikanten Unterschied für die beiden Gruppen, da $p = 0.684$. Die acht verschiedenen Diagnosegruppen unterzogen sich dem Kruskal – Wallis - Test, der keinen signifikanten Unterschied bewies, da auch hier $p > 0.05$ war, nämlich $p = 0.740$. Das bedeutet, dass sowohl die allogene und die autologe als auch die Diagnosegruppe keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Recovery aufweisen.

5.2.3 Regressionsanalyse

Mit Hilfe der statistischen Tests sollte die Frage geklärt werden, inwiefern verschiedene Faktoren den Verbrauch der TK beeinflusst haben. Dies erfolgte mit Hilfe einer Regressionsanalyse.

5.2.3.1 Signifikanz der Faktoren

Hierzu war es zunächst nötig, die verschiedenen Faktoren auf Signifikanz mit Hilfe des nichtparametrischen Mann – Whitney - Test zu analysieren. Es wurde als erstes untersucht, ob das Gruppenmerkmal, allogene oder autologe einen Unterschied aufwies. Dies bestätigte sich mit einer Signifikanz von $p = 0.00$. Der Verbrauch der TK war bei allogener und autologer Gruppe unterschiedlich. Die allogene Gruppe hatte einen höheren Verbrauch (Tabelle 7). Weitere Signifikanzen werden in Tabelle sieben und acht zusammengefasst.

Tabelle 7: Signifikanzen im Überblick

	Allogene Gruppe	Autologe Gruppe	ALL	CML	Myeloma	Fieber	Melphalan
Signifikanz	0.00	0.00	0.033	0.004	0.00	0.647	0.042

Tabelle 8: Signifikanzen im Überblick

	Blutgruppe 0-	Sandoglobulin 6g	Intraglobulin 7,5g	Alter Konserve	GCSF 130µg
Signifikanz	0.029	0.027	0.004	0.343	0.001

5.2.3.2 Aufgenommene Faktoren

Durch die Ermittlung von Signifikanzen konnten folgende Faktoren in die Regressionsanalyse aufgenommen werden:

- Art der Stammzelltransplantation,
 - Diagnose (ALL, CML und Myeloma),
 - Blutgruppe (0 negativ),
 - Konditionierung (Melphalan),
 - Gabe von Immunglobulinen (Sandoglobulin 6g, Intraglobin 7,5g),
 - Gabe von G-CSF (130µg),
- (Tabelle 7 und 8).

Das Ergebnis der Regressionsanalyse, die linear und schrittweise durchgeführt wurde, zeigt, dass die Diagnose ALL und CML den Verbrauch der TK zu 27,6% beeinflussen.

5.2.3.3 Regressionsgerade

Die Regressionsgerade konnte für den Verbrauch folgendermaßen festgelegt werden:

Verbrauch = $4.811 + 9.439 \times \text{ALL} + 4.522 \times \text{CML}$.

5.3 Graphiken

Der Verbrauch an TK belief sich insgesamt auf 402 Stück. 241 Konserven wurden von der allogenen und 161 von der autologen Gruppe verbraucht.

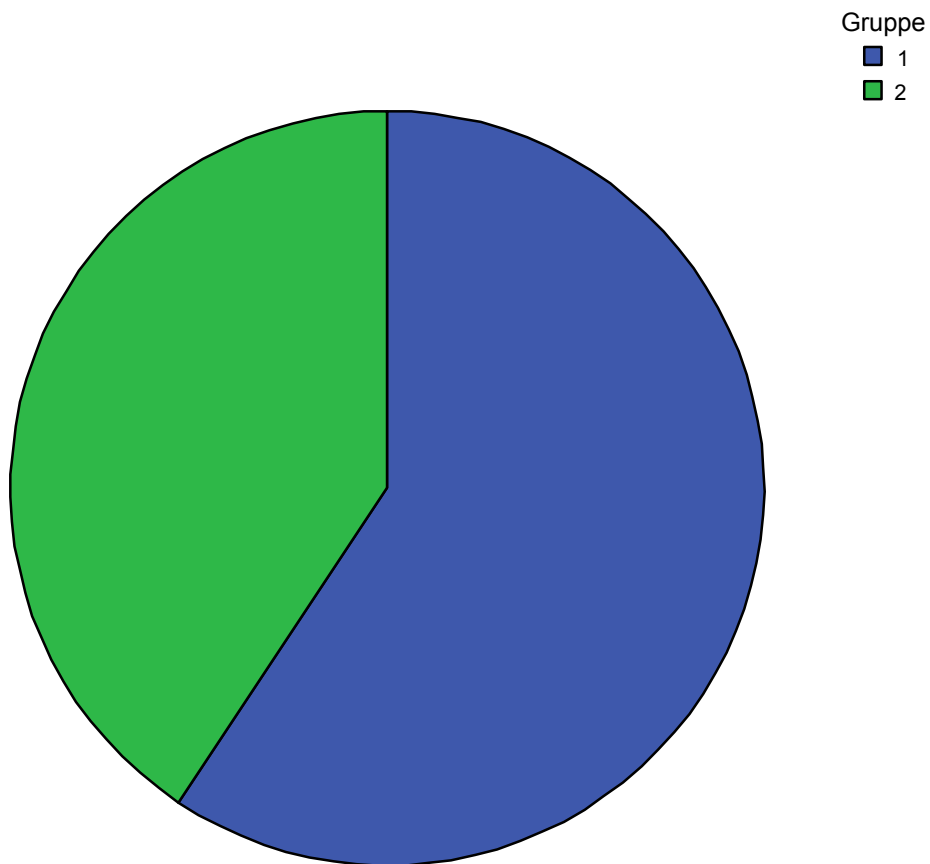


Abbildung 3: Gesamtverbrauch der Gruppe 1 (allogen) und Gruppe 2 (autolog) an TK

Der mittlere Verbrauch an TK lag für einen Patienten der Gruppe allogene bei sieben und bei einem Patienten der autologen Gruppe bei fünf Stück.

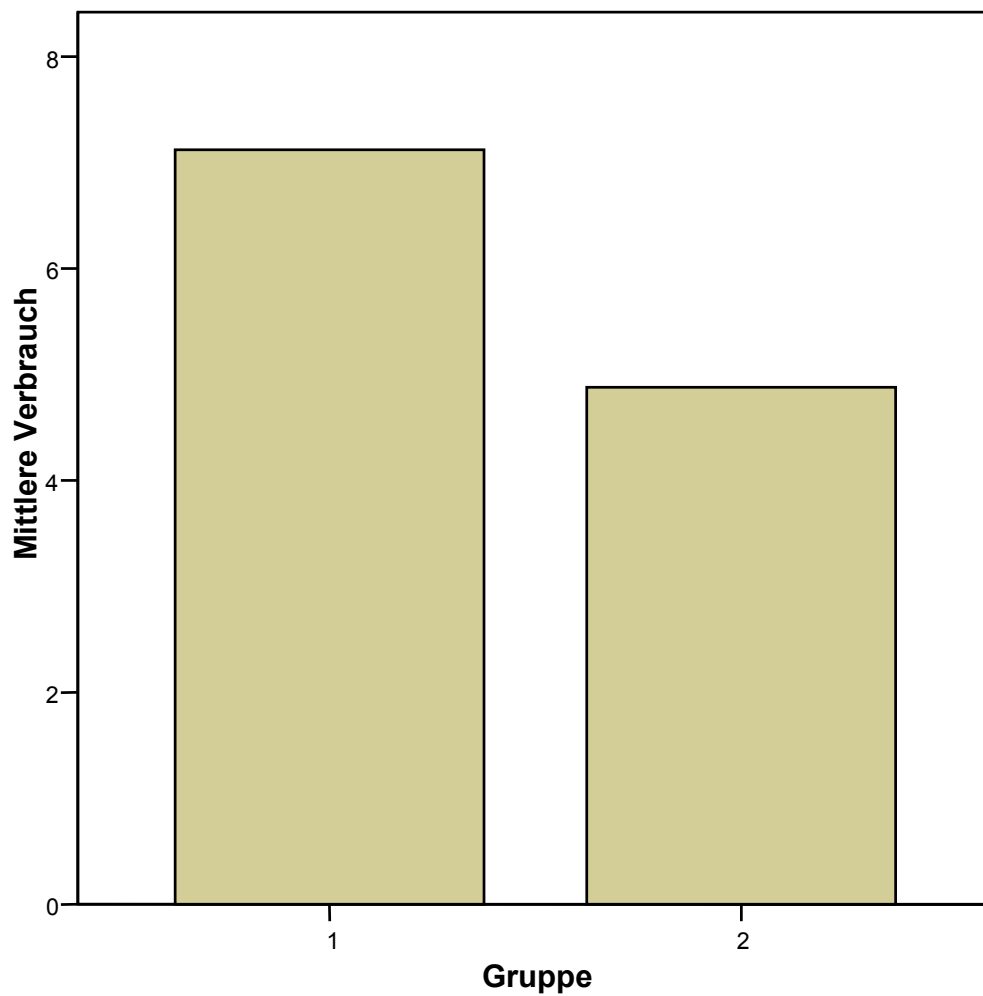


Abbildung 4: Verbrauch der Gruppe 1 (allogen) und Gruppe 2 (autolog) an TK im Durchschnitt

Bei den Diagnosegruppen verteilte sich der Verbrauch folgendermaßen: die Gruppe der ALL verbrauchte 50 TK, die der AML 108, die der CML 97, Hodgkinlymphompatienten 14, Myelompatienten 59, Patienten des MDS sieben, NHL 46 und die Gruppe der solitären Tumore 21 TK.

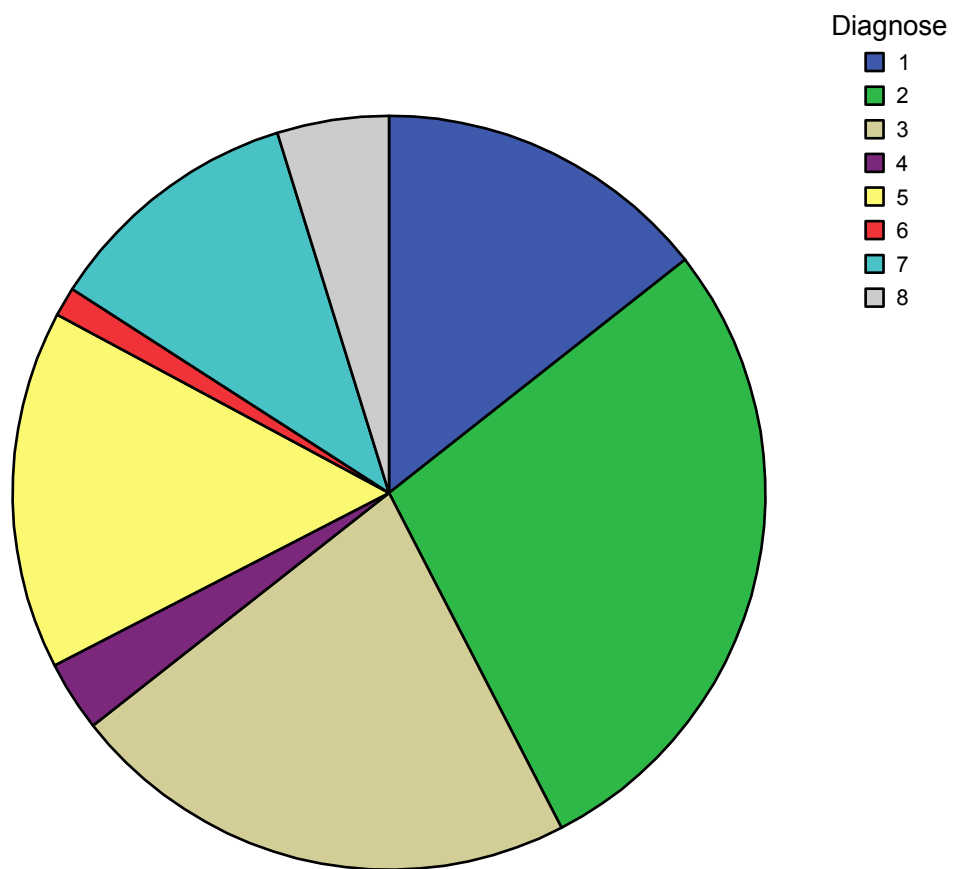


Abbildung 5: Gesamtverbrauch der Diagnosegruppen an TK, wobei 1 = ALL, 2 = AML, 3 = CML, 4 = HL, 5 = Myeloma, 6 = MDS, 7 = NHL, 8 = sol. Tumor

Im Einzelnen belief sich der durchschnittliche Verbrauch eines ALL Patienten auf 14 TK, der des AML auf sechs, der des CML auf neun, der des Hodgkin-lymphompatienten auf sechs, der der Myeloma auf drei, der des NHL auf vier und der Verbrauch der Patienten des solitären Tumors, sowie der des MDS betrug im Durchschnitt fünf TK.

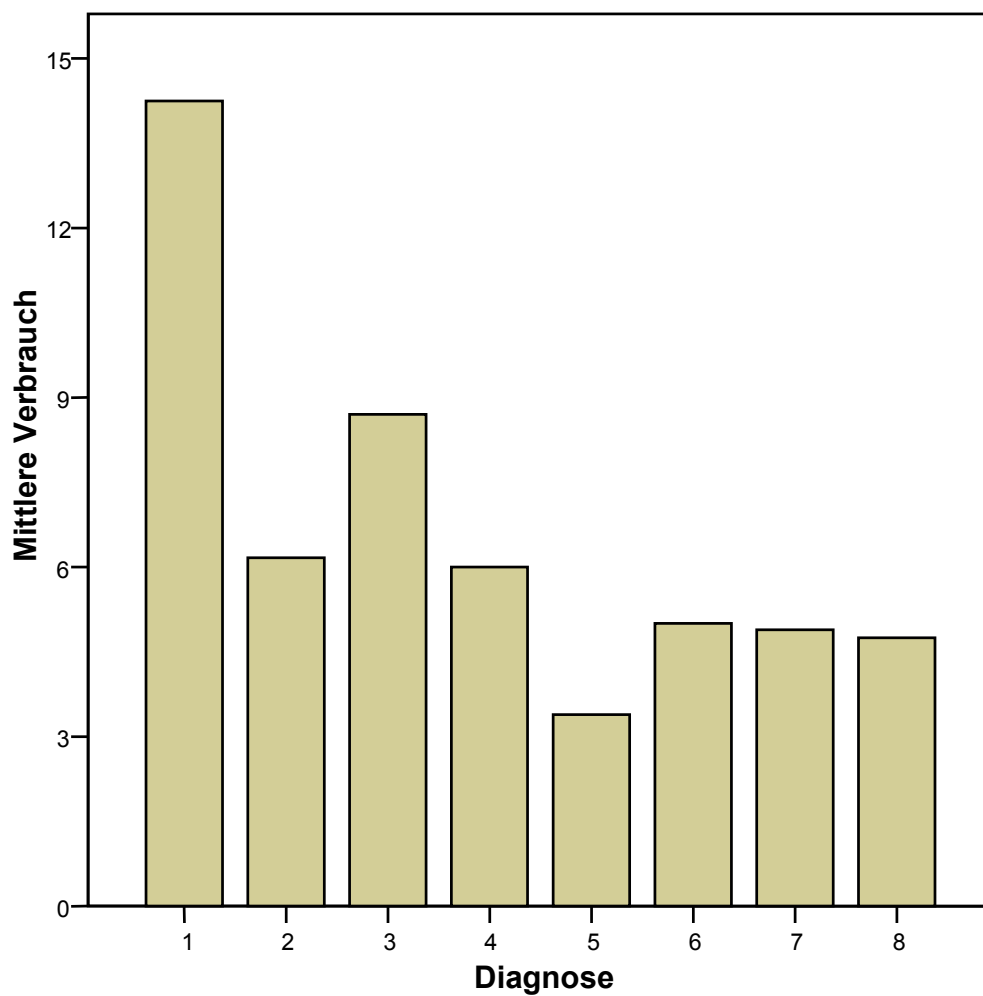


Abbildung 6: Verbrauch der Diagnosegruppen an TK im Durchschnitt, wobei 1 = ALL, 2 = AML, 3 = CML, 4 = HL, 5 = Myeloma, 6 = MDS, 7 = NHL, 8 = sol. Tumor

Abbildung 7 zeigt den Vergleich der mittleren CCI Werte von Tag 0 bis Tag + 20. In den Tagen + 5 bis + 12 konnte ein höheres CCI für die autologe Gruppe angegeben werden. Auch in den Tagen + 17 bis + 19 war ein höheres, mittleres Niveau von CCI für die Gruppe der autologen Patienten zu verzeichnen.

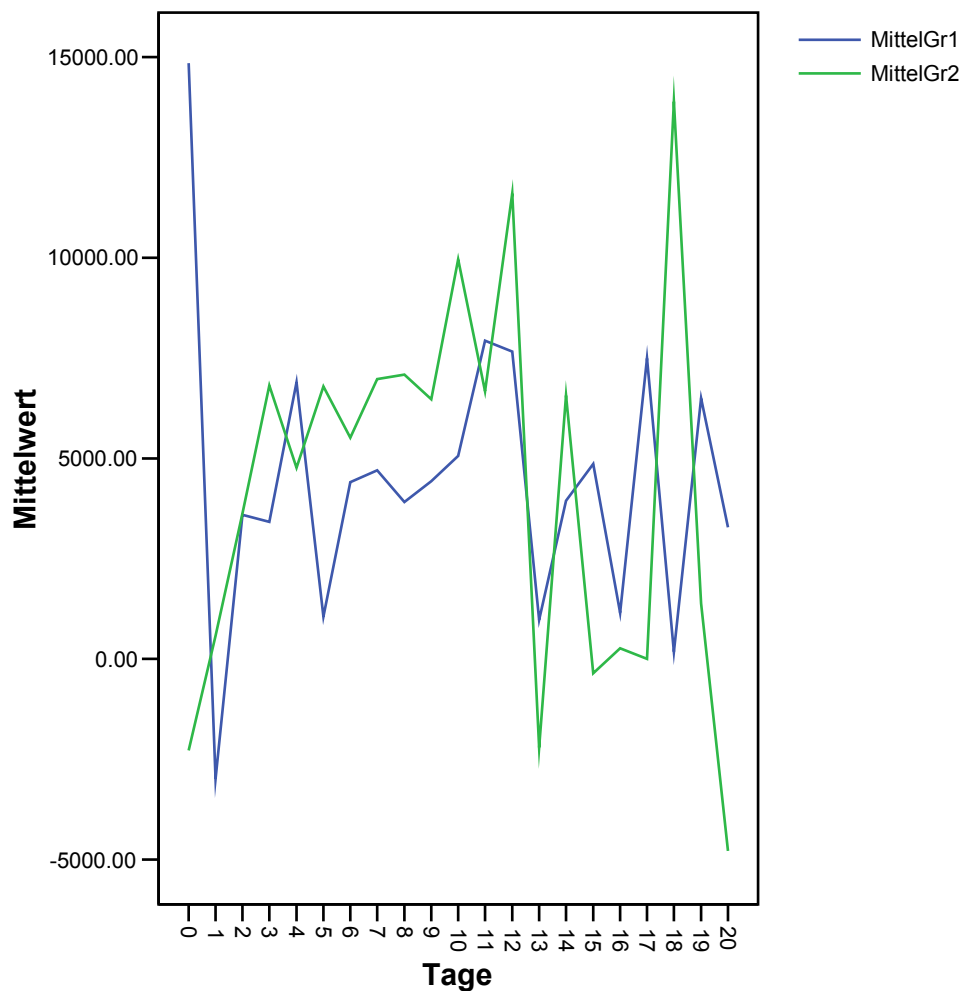


Abbildung 7: Vergleich des mittleren CCI für die Gruppe 1 (allogen) und Gruppe 2 (autolog)

Abbildung 8 veranschaulicht den Vergleich der mittleren Recoverywerte für die autologe und allogene Gruppe über 21 Tage. An den Tagen + 2, + 3, + 5, + 6, + 8 bis + 12 sowie + 17 bis + 19 ist das mittlere Niveau der Wiederfindungsrate bei der autologen höher als bei der allogenen Gruppe.

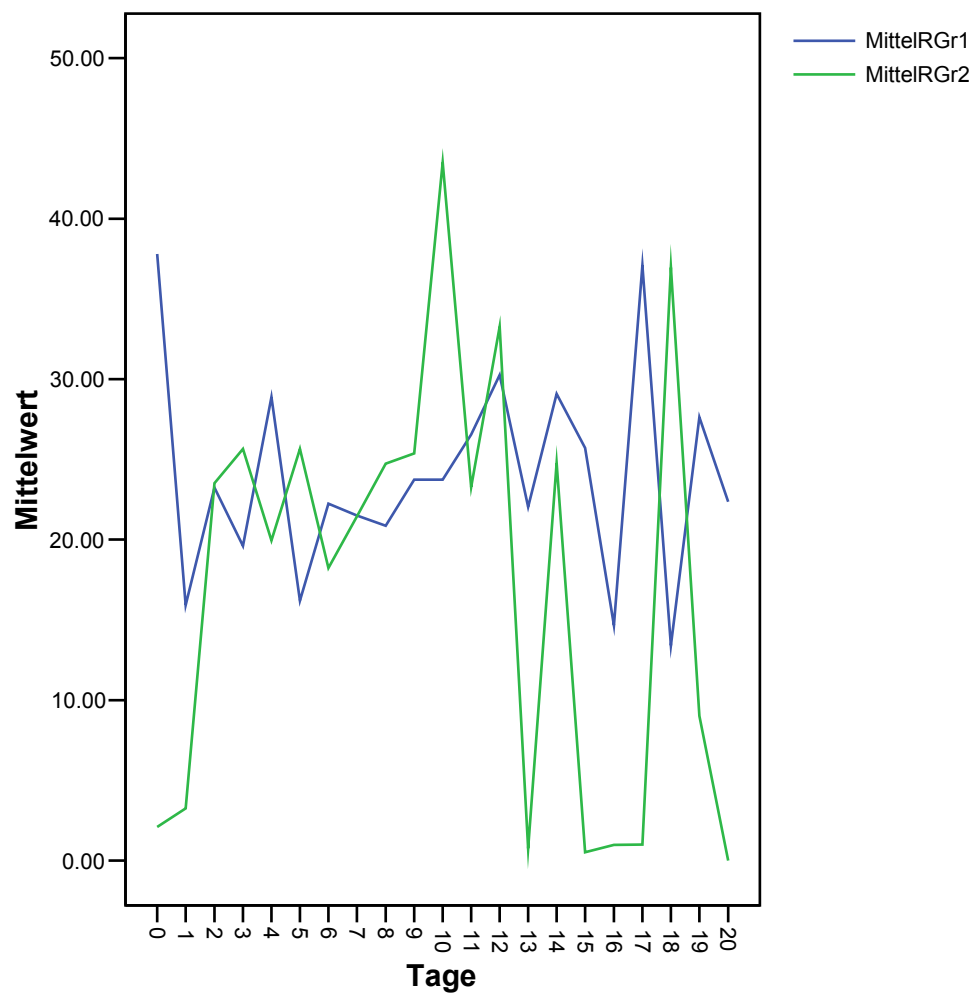


Abbildung 8: Vergleich der mittleren Wiederfindungsrate in % zwischen Gruppe 1 (allogen) und Gruppe 2 (autolog)

Abbildung 9 stellt den Vergleich der mittleren CCI für die acht Diagnosegruppen dar.

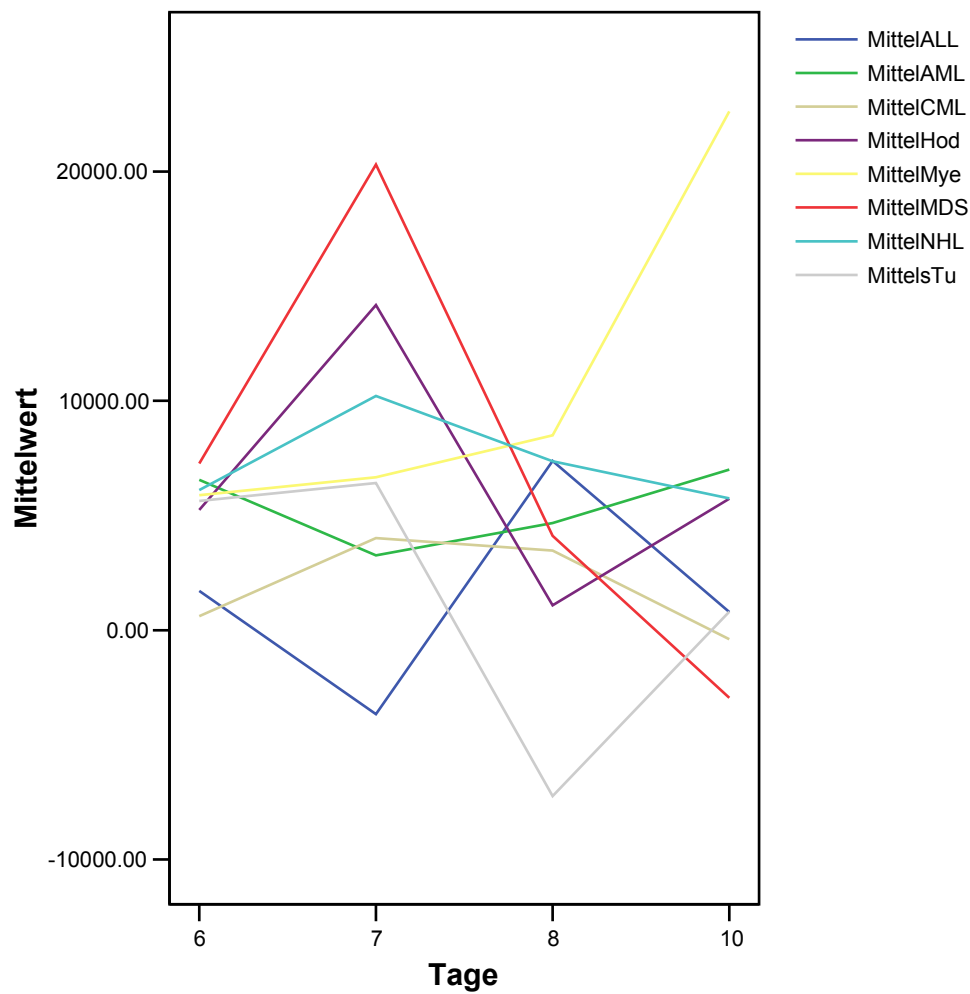


Abbildung 9: Vergleich des mittleren CCI für die Diagnosegruppen

Abbildung 10 zeigt den Vergleich der mittleren Wiederfindungsrate unter den Diagnosegruppen.

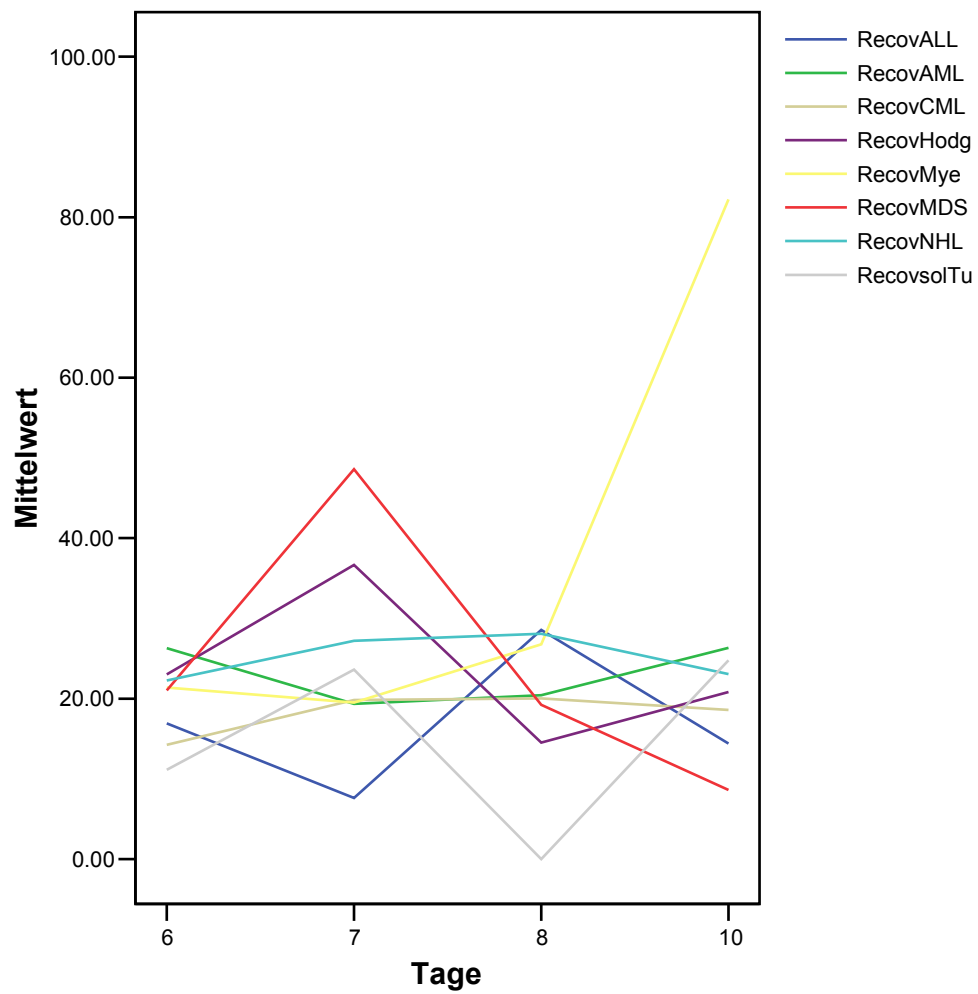


Abbildung 10: Vergleich der mittleren Wiederfindungsrate für die Diagnosegruppen

6 Diskussion

In dieser Arbeit wurden immunologische, präparative und klinische Faktoren untersucht, um zu analysieren, wie effektiv die Behandlung hämatologisch, onkologischer Patienten mit Thrombozytenkonzentraten ist.

Refraktärität, definiert von Friedberg et al. 1993 als wiederholtes inadäquates Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate, 24 Stunden nach Transfusion an aufeinanderfolgenden Tagen, wurde im Zusammenhang mit verschiedenen Faktoren untersucht. Letztlich kamen Friedberg et al. zu dem Entschluss, dass die Individualität des Patienten den Unterschied macht. Das heißt Faktoren wie u.a. die ABO Kompatibilität oder das Alter der Thrombozytenkonserve kommen in Betracht, den Anstieg der Thrombozyten postinfusionem negativ zu beeinflussen. Es erscheint jedoch schwierig diese Faktoren auf alle Patienten zu verallgemeinern. Ebenso bezeichnen Anders et al. 1995 die adäquate Therapie mit Blutpräparaten als ein ungelöstes Problem.

In der Literatur finden sich Ansätze für immunologische, präparative und klinische Faktoren, die den Verbrauch von Thrombozytenkonzentraten signifikant beeinflusst haben.

Angefangen mit den präparativen Faktoren beschreiben Rinder und Smith 2003, dass sieben Tage alte Konserven keinen Transfusionserfolg zeigen. Ali et al. 1994 empfehlen maximal eine Aufbewahrungszeit von fünf Tagen. Angestrebt werden sollte, Konserven innerhalb von fünf Tagen verwendet zu haben. In dieser Arbeit waren die Konzentrate durchschnittlich nur 2,71 Tage alt. Somit kann dieses Argument für die Tage, an denen das $CCI < 4,5 \times 10^9 / l$ nach 24 Stunden lag, nicht geltend gemacht werden. Die lagerungsinduzierte Plättcheninaktivierung und die metabolische Alterung (Rinder und Smith 2003) kann somit vernachlässigt werden.

In einer Arbeit von Oksanen et al. von 1993 wird die Bedeutsamkeit der leukozytendepletierten Thrombozytenkonserven herausgearbeitet. Hierbei wird die Refraktärität zu einem Großteil der nicht leukozytendepletierten Produkte zugeschrieben. 22% in der Standardgruppe und nur 3% in der leukozytendepletierten Gruppe wiesen eine Refraktärität auf.

Somit geht aus der Studie eindeutig die Empfehlung hervor, nur leukozytendepletierte Produkte zu verwenden, auch wenn die Kosten durch die Filtration der Konserven steigen. Schlussfolgernd konsumierte die Gruppe der Patienten, die leukozytendepletierte Produkte erhielten, weniger Konzentrate. Weiterhin zeigte das Knochenmark der Gruppe eine schnellere Erholung nach der Behandlung mit Chemotherapeutika, die leukozytendepletierte Produkte appliziert bekam. Nach einer prospektiven randomisierten Studie von Adamzik et al. wurden 52 hämatologisch-onkologische Patienten dahingehend untersucht, dass eine Gruppe leukozytendepletierte Produkte erhielt (Filtergruppe) und die andere Gruppe als Kontrolle fungierte. Ergebnis war, dass 27% der Kontrollgruppe HLA-Antikörper bildeten. In der Filtergruppe wurden keine Antikörper entdeckt und weiterhin keine Thrombozytenrefraktärität. Adamzik et al. argumentieren, dass auch wenn die leukozytendepletierten Blutpräparate einen Kostenzuwachs bei der Transfusionstherapie bedeuten, jedoch die risikoärmere Hämotherapie letztlich die Sicherheitsaspekte des Patienten in jedem Fall ausgleichen. Die transfusionsinduzierte Immunsuppression und die postoperative Infektionsrate kann durch Leukozytendepletion reduziert werden. Bei den in dieser Arbeit genannten Thrombozytenkonzentraten handelte es sich ausschließlich um leukozytendepletierte Produkte, die eine Kontamination $< 1 \times 10^6$ Leukozyten beinhalten. Laut Adamzik et al. 1995 liegt die Alloimmunisierung bei leukozytenkontaminierten Blutpräparaten bei Werten von $1 - 5 \times 10^6$ Leukozyten/Einheit weitestgehend niedrig. Die Sensibilisierungsrate kann bei Präparaten mit einem Leukozytenanteil von $1 - 5 \times 10^7$ auf 20 - 24 % gesenkt werden (Wiesneth M 1987). 1990 wiesen Heyman et al. daraufhin, dass ein signifikanter Abfall der Thrombozyten das Ergebnis von inkompatiblen ABO Blutplättchen ist. Dieser Aspekt war bis zu diesem Zeitpunkt neu und ist heutzutage Standard bei der Transfusionstherapie. Alle betrachteten Blutplättchentransfusionen dieser Arbeit waren ABO kompatibel. Weiterhin wird in der Literatur von Heyman et al. das Argument der Testung der thrombozytenspezifischen Antikörper genannt. Diese sind ein weiterer Grund für inadäquates Ansprechen auf Konzentrate. Transfusionen von Spenderprodukten ohne die genannten Antigene waren bei mehr als 90% erfolgreich. Ein weiterer präparativer Aspekt, der auf den Transfusionseffekt Einfluss hat, ist laut Barz von 1994 die Zellzahl der transfundierten Thrombozyten pro Transfusionseinheit.

Die transfundierte Plättchenmenge soll demnach pro Transfusionseinheit $3 - 5 \times 10^{11} / \text{m}^2$ BSA bei Erwachsenen betragen. In dieser Arbeit betrug die durchschnittliche Thrombozytenmenge $4,4 \times 10^{11} / \text{m}^2$ BSA und erfüllt somit die Auflage der empfohlenen Thrombozytenmenge. Weiterhin wird empfohlen die Thrombozytenmenge pro Transfusion hoch, die Transfusionsfrequenz hingegen niedrig zu halten. Barz weist jedoch auch daraufhin, dass diese Forderung in der Praxis nicht genügend realisiert wird. Zu den immunologischen Faktoren gehört die Histokompatibilität. Das HLA System (human leucocyte antigen, locus A) wird durch Gene, den autosomalen Chromosomen u.a. der Nummer 15, vererbt und die Oberfläche beinahe aller Zellen, so auch Thrombozyten, im Körper sind mit den HLA Antigenen ausgestattet. Man nennt sie auch Gewebemerkmale. Die HLA Antigene lassen sich in Klasse I (HLA-A, -B) und II (HLA-C) unterteilen. Auf der Thrombozytenmembran wurden die der I. Klasse in großer Dichte nachgewiesen, während die der II.Klasse auf Plättchen nur schwach exprimiert sind (Mueller-Eckhardt 2004). Eine HLA Typisierung und Übereinstimmung von Patient und Thrombozytenprodukt gilt nach Yankee RA 1971 als signifikant bedeutsam, um der Refraktärität vorzubeugen. In seiner Studie erwiesen sich Empfänger, die Produkte ihrer Zwillingsgeschwister erhielten, als besser ansprechend auf die Konzentrate und zeigten ein höheres CCI. Im Gegensatz zu Produkten von nicht HLA identischen Spendern, die nur zögerliche Transfusionserfolge boten und schließlich eine Refraktärität bei den Empfängern zu Folge hatte.

Weitere Bedeutung haben die thrombozytären Alloantigene, die in Typ-I-Antigene (Thrombozyten, andere Blutzellen und Gewebezellen) und Typ-II-Antigene (thrombozyten und megakaryozytenspezifisch) gegliedert werden. Die Typ-II-Antigene werden als immunogene genetische Variante der Thrombozytenglykoproteinkomplexe bezeichnet. Diese können nach Schwangerschaften, Transfusionen oder Transplantationen zur Bildung von Antikörpern führen (Mueller-Eckhardt 2004). Barz beschreibt 1994 trotz leukozytendepletierter Blutprodukte eine Antikörperbildung.

Die Häufigkeit beläuft sich bei HLA Antikörpern auf 30 - 70% und bei plättchenspezifischen Antikörpern auf 2 - 47%. Empfohlen werden im Rahmen von Thrombozytenlangzeittherapien regelmäßige Antikörperkontrollen (alle zwei Wochen) und bei jeder ineffektiven Transfusion die Untersuchung des Patientenblutes auf thrombozytäre Antikörper. Die Testung von HLA oder HPA Antikörpern erfolgt auf besondere Aufforderung. Es wurden keine Tests alle zwei Wochen durchgeführt und nicht nach jeder ineffektiven Transfusion Antikörper getestet. Dieser Punkt muss in Zukunft verbessert werden.

Das Nichtansteigen der Plättchen nach Transfusion darf auch damit begründet werden, dass in einer gewissen Anzahl von Patienten immer wieder von unbekannten immunologischen Ursachen ausgegangen werden kann (Frassoni et al. 1996).

Zu den klinischen Faktoren gehören das Auftreten von Fieber oder Splenomegalie, Größe und Gewicht, die Medikamenteneinnahme, die Art der Stammzelltransplantation, die Diagnose und die Blutgruppe. Oksanen et al. setzen in ihrer Arbeit von 1993 als bekannt voraus Fieber und die Verwendung von Amphotericin B als klinisch relevante Faktoren, die die Blutplättchen negativ beeinträchtigen. Fieber trat bei 47 von den 66 Patienten auf. Die Fieberpatienten verbrauchten 273 von 402 Konzentraten, der durchschnittliche Verbrauch eines Fieberpatienten lag bei sechs Konserven. Somit lag der Verbrauch im Vergleich zur Patientengruppe ohne Fieber nicht höher. Die CCI lag durchschnittlich bei $8,4 \times 10^9 / l$ nach 24 Stunden. Diese Werte sprechen deutlich für eine erfolgreiche Transfusion. Amphotericin B wurde als Antibiotikum bei 20 von den 66 Patienten eingesetzt. Amphotericin B wird als Antimykotikum bei Organmykosen und generalisierten Mykosen - vor allem *Candida albicans* - angewendet (Russ 2005), wie sie als Nebenwirkungen von Chemotherapeutika bei onkologischen Patienten auftreten. Die Patienten verbrauchten 155 von 402 Konzentraten, der Durchschnitt beläuft sich auf acht und die CCI konnte mit $8,7 \times 10^9 / l$ nach 24 Stunden als effektiv beurteilt werden.

Der Verbrauch war im Verhältnis zur Gruppe ohne Amphotericin B erhöht, in dieser Gruppe benötigte ein Patient im Durchschnitt fünf Konzentrate.

Laut der bei dieser Arbeit durchgeführten Statistik bestand bei Fieber und Amphotericin B keine Signifikanz für den Verbrauch von Konserven. Splenomegalie, als Quelle des Blutplättchenverlustes durch die Sequestration der Milz, wurde bei den 66 Patienten nicht dokumentiert. 1990 beschreibt Murphy et al. nach einer multiplen linearen Regressionsanalyse, wie sie auch in dieser Arbeit durchgeführt wurde, dass Fieber und die Anwendung von Antibiotika Faktoren sind, die bezüglich des Thrombozytenanstieges vernachlässigt werden dürfen. Im Gegensatz dazu hält Murphy die Anwendung von Amphotericin B, Splenomegalie und die HLA Antikörper für Faktoren, die durchaus den Thrombozytenanstieg post transfusionem negativ beeinflussen. Die Konditionierung aller Patienten mit Chemotherapeutika hat die Knochenmarksaplasie mit erhöhtem Bedarf an Thrombozyten zur Folge. Bereits im Jahre 1962 berichteten Gaydos et al. über ein quantitatives Verhältnis zwischen der Thrombozytenanzahl und der Blutungshäufigkeit bei Patienten mit akuter Leukämie. Dies läßt den vermehrten Verbrauch an Konzentraten schlussfolgern.

In dieser Arbeit konnten folgende signifikanten Faktoren, die den Verbrauch der TK mitbestimmen, analysiert werden: die Art der Stammzelltransplantation (allogen oder autolog), die Diagnosen ALL, CML und Myeloma, die Blutgruppe 0 negativ, die Konditionierung mit Melphalan, die Gabe von Sandoglobulin 6g sowie Intraglobin 7,5g und die Gabe von 130µg G-CSF.

Es stellte sich heraus, daß die Gruppe der allogenen Stammzelltransplantation mit 241 von 402 Konserven einen höheren Verbrauch als die autologe Gruppe mit 161 aufwies. Die CCI unterschied sich nur gering mit durchschnittlich $4,4 \times 10^9 / l$ nach 24 Stunden bei allogen und $4,2 \times 10^9 / l$ nach 24 Stunden bei der autologen Gruppe.

Der Verbrauch fiel bei den Diagnosegruppen AML (108), CML (97) und Myeloma (59) am höchsten aus. Dies deckt sich mit der Literatur insofern, dass Söhnngen und Schneider 1991 der Gruppe der AML im Vergleich zu den anderen Leukämien einen erhöhten Verbrauch zuschreiben. Die CCI war bei der Gruppe der Myelomapatienten mit $9 \times 10^9 / l$ nach 24 Stunden und bei den AML Patienten mit $5,8 \times 10^9 / l$ nach 24 Stunden effektiv und bei den CML Patientin mit $3,3 \times 10^9 / l$ nach 24 Stunden nicht effektiv.

Das heißt, obwohl die AML Gruppe mehr Konserven verbraucht hat als die CML Gruppe, schneidet sie mit einer effektiveren Transfusionsreihe ab. Der Grund dafür ist schwer zu finden und liegt nicht an der Art der Stammzelltransplantation, da sowohl die CML Gruppe als auch die AML Gruppe allogene Stammzellen verwendete. Gleiches gilt in Bezug auf die Art der Stammzelltransplantation für die Gruppe der Myeloma.

Die 15 Patienten, die mit Melphalan konditioniert wurden, verbrauchten 59 Konzentrate. Mit $9,3 \times 10^9 / l$ nach 24 Stunden waren die Transfusionen im Mittel äußerst effektiv. Diese 15 Patienten stammen alle aus der Gruppe der autologen Stammzelltransplantation. Der Verbrauch eines Patienten war mit vier Konserven niedrig und mit hoher Effektivität durchaus auch auf die Art der Stammzellen zu deuten, da die klinischen Faktoren wie Diagnose, Fieber und das Geschlecht unter den 15 Patienten variierten. Melphalan übt einen positiven Effekt auf die Transfusion aus und konnte als signifikant analysiert werden.

Durch die Statistik konnte gezeigt werden, dass die Blutgruppe 0 negativ weniger Konserven benötigte, als die anderen Blutgruppen. Vier von 66 Patienten wiesen die Blutgruppe 0 negativ auf. Der Konsum war mit durchschnittlich drei Konserven niedriger als bei den anderen Blutgruppen, die im Durchschnitt vier Konserven brauchten. Dies untermauert die Signifikanz der Blutgruppe 0 negativ von 0.029. Die CCI von $12,25 \times 10^9 / l$ nach 24 Stunden läßt auf durchschnittlich effektive Transfusionen schließen. Es wurden in der Literatur hinsichtlich der unterschiedlichen Blutgruppen und deren von einander abweichender Verbrauch an Thrombozytenkonzentraten bzw. der Effektivität von Konserven keine Hinweise gefunden.

Immunglobuline erhöhen laut Signifikanzniveau von 0.027 - 0,004 den Verbrauch. Zehn Patienten verbrauchten in Zusammenhang mit Sandoglobulin 6g 94 Konserven, d.h. im Durchschnitt neun Stück, die Effektivität war mit $6,97 \times 10^9 / l$ nach 24 Stunden nicht beeinträchtigt. Drei Patienten erhielten Pentaglobin 15g und kamen auf einen Verbrauch von elf Konserven, d.h. vier im Mittel. Mit $9,16 \times 10^9 / l$ nach 24 Stunden war auch hier von einem erfolgreichen Transfusionsergebnis die Rede. 21 Patienten benötigten nach Gabe von Intraglobin 7,5g 140 Konzentrate, d.h. im Mittel sieben Konserven.

Hier war die Effektivität der Transfusion im Mittel mit $8,67 \times 10^9 / l$ nach 24 Stunden ebenfalls nicht beeinflusst. Zu beachten ist - trotz effektiver Transfusion - der erhöhte Verbrauch der Sandoglobulin 6g Gruppe und der Intraglobin 7,5g Gruppe, die beide im Mittel über dem durchschnittlichen Verbrauch sowohl des allogenen, als auch des autologen Patienten liegen.

21 Patienten wurde G-CSF 130 µg verabreicht. Diese Patienten verbrauchten 105 Konserven, d.h. durchschnittlich fünf, welche im Rahmen einer effektiven Transfusionsreihe mit einer CCI von $8,9 \times 10^9/l$ nach 24 Stunden transfundiert wurden.

Nachdem das Signifikanzniveau bei G-CSF 130µg bei $p=0,001$ liegt und somit als signifikant gilt, bleibt die Frage offen, ob diese Patienten ohne den Wachstumsfaktor weniger Konserven verbraucht hätten. Rein statistisch zeigt das Ergebnis der Analyse einen erhöhten Verbrauch der Wachstumsgruppe. Nachdem die Gruppe aber auch noch anderen klinischen Faktoren wie Fieber, Chemotherapie und Antibiotikabehandlung ausgesetzt war, bleibt es schwierig den Verbrauch durch einen einzelnen Faktor zu begründen.

Im Überblick betrachtet konnte der Wiederfindungswert insgesamt als sehr schlecht beurteilt werden. Der Zielwert von 60-70% wurde im Mittel nie erreicht und konnte lediglich bei einer Gruppe an zwei Tagen betrachtet werden. Dies war die Gruppe der Myeloma, die an zwei Tagen den Zielwert überschritt und im Mittel aber nur auf 36.6% kam. Die Myelompatienten wurden mit autologen Stammzellen therapiert, was der Grund für die erreichte Recovery zu sein scheint. Alle anderen Gruppen lagen deutlich unter dem Zielwert und konnten an keinem einzigen Tag eine effektive Transfusion aufweisen. Eine normale Plättchenwiederfindungsrate von 50-70% kann bei thrombozytopenischen Patienten jedoch nicht erwartet werden (de Wildt-Eggen und Gulliksson 2003).

Aus der Regressionsanalyse ließ sich eine Aussage über das Ausmaß des Einflusses auf den Verbrauch errechnen, der sich durch die Diagnose ALL und CML auf 27,6% belief. Wie bereits beschrieben handelt es sich hierbei um zwei Patientengruppen, die einen überdurchschnittlichen Verbrauch an Konzentraten aufwiesen.

Dies bedeutet, dass der Verbrauch durch ALL und CML auf bis zu 27,6% erhöht wurde. Warum die Werte von CCI und Recovery bei den einzelnen Patienten unter dem Erfolgswert lagen, der das Kriterium einer erfolgreichen Transfusion erfüllt und somit nicht ausreichend war, ist an dieser Stelle schwer zu eruieren.

Es erscheint sinnvoll zu diskutieren, ob in allen möglichen Fällen eine autologe Stammzelltransplantation durchzuführen ist, da hier der TK Verbrauch deutlich unter dem der allogenen Patienten lag. Die Zeit in der autologe Transplantationen mit Knochenmark letale infektiologische Komplikationen bis zu 20% aufwiesen, ist mit der Ablösung durch die Stammzellen aus dem Blut auf eine Rate von 2 - 5% abgefallen laut Ottinger et al. 2000. Ottinger et al. sehen durch die Etablierung von peripheren Stammzellen die autologe Transplantation im Vormarsch. Weiterhin sind die Komplikationsraten für die autologe Transplantation deutlich geringer im Vergleich zur allogenen Transplantation (Frassoni et al. 1996). Als Grund wird die bessere Histokompatibilität und somit reduzierte Transfusionsreaktion angeführt.

Die genannten Diagnosen und die angegebene Blutgruppe lassen sich weder beeinflussen noch zukünftig vorhersagen. Nutzen kann allerdings aus der Erkenntnis gezogen werden, dass diese Patienten einen abweichenden Verbrauch an TK haben werden. Melphalan sollte als Konditionierungsprodukt hinsichtlich der Effektivität untersucht werden, da es in dieser Arbeit als signifikant analysiert wurde. Weiterhin könnte man den Einsatz von Immunglobulinen in Form von Sandoglobulin 6g und Intraglobulin 7,5g umstritten in Zukunft betrachten. Die Gabe von 130µg G-CSF bleibt ebenfalls strittig. Da in dieser Arbeit ihr Einfluss auf den TK Verbrauch als signifikant analysiert wurde, in Form eines erhöhten Verbrauches, sollte man überdenken diese Produkte nicht mehr anzuwenden.

Laut A. Greinacher aus Greifswald bleiben die wichtigsten Probleme beim Anstieg der Plättchen nach Transfusion die ABO inkompatible TK, Rhesus D inkompatible TK, die Dosierung, der transfusionsrefraktäre Patient und HLA bzw. HPA - Antikörper. Im Einzelnen konnten bei dieser Arbeit die ABO und Rhesus D Inkompatibilität der TK ausgeschlossen werden, da alle transfundierten Produkte kompatibel waren. Weiterhin traten keine Patienten mit HLA oder HPA - Antikörper auf.

Ein transfusionsrefraktärer Patient, definiert als derjenige Patient bei dem nach zwei transfundierten Konserven kein Plättchenanstieg zu verzeichnen ist, war unter den 66 Patienten nicht zu finden (Greinacher A. 2003). Die Dosierung der TK und die Anzahl der zu transfundierenden TK bleiben zu diskutieren. In dieser Arbeit wurde eine Grenze von < 20.000 PLT als Indikation für die Transfusion von Thrombozyten gesetzt. So wird es auch in den Richtlinien zur Hämotherapie von Lippert et al 2002 empfohlen.

Bisher wurde über die signifikanten Ergebnisse berichtet, nun soll ein Überblick über die restlichen Ergebnisse gegeben werden.

Die Gruppe der ALL nahm mit ihrem Mittelwert von $0,8 \times 10^9 / l$ deutlich den letzten Platz ein und konnte nur an zwei Tagen einen Transfusionserfolg verbuchen. Dies ist sicherlich damit zu begründen, dass die ALL Patienten eine Diagnose mit signifikant erhöhtem Verbrauch ist. Warum die Transfusionen ineffektiv verliefen bleibt ungeklärt. Die Mehrzahl erhielt autologe Stammzellen, verschiedene Chemotherapeutika und Immunglobuline.

Auch die Gruppe der HL blieb unter dem Wert von $4,5 \times 10^9 / l$ mit $3,6 \times 10^9 / l$ und konnte nur fünf von zehn Transfusionen als erfolgreich bezeichnen. Unter den Patienten gab es Fiebertage, die Anwendung von Melphalan und sowohl allogene als auch autologe Stammzellen. Es handelte sich allerdings lediglich um zwei Patienten, was das Verhältnis relativiert. Eine Erklärung ist schwer zu finden.

Mit $9,2 \times 10^9 / l$ war die Gruppe der MDS eindeutig auf dem ersten Platz und transfundierte vier von sechs Konserven effektiv. In dieser Studie wurden nur zwei Patienten mit MDS analysiert, die beide der allogenen Gruppe angehörten und weder mit Melphalan noch mit Pentaglobin 15g behandelt wurden. Es handelte sich um allogene Stammzellen bei Patienten ohne Fieber. Dies bedeutet ein effektives Transfusionsergebnis ohne autologe Stammzellen, Melphalan oder Pentaglobin 15g. Die Frage nach den Faktoren, die in dieser Gruppe den positiven Transfusionseffekt bewirkten bleibt offen.

Die Gruppe der NHL konnte sich mit einem Mittelwert von $7,9 \times 10^9 / l$ einen der vorderen Plätze sichern, da zehn von elf Transfusionen gelangen.

In diesem Fall wurden autologe Stammzellen angewendet. Teilweise trat Fieber auf. Immunglobuline wurden nicht eingesetzt. Das positive Transfusionsergebnis lässt sich durch die autologen Stammzellen erklären.

Die Gruppe der solitären Tumore wies mit sieben von zehn Transfusionen einen Mittelwert von 5×10^9 /l auf. Die Werte liegen im Bereich einer erfolgreichen Transfusion. Hierbei ist es ähnlich wie bei der Gruppe der NHL, denn auch in diesen Fällen handelte es sich um autologe Stammzellen.

Klinische Studien zu Thrombozytentransfusionen bleiben von der Durchführung und der Anwendung her schwierig. Es scheint klar, dass weitere Parameter, die noch mehr klinische Relevanz zeigen, benötigt werden, um die Qualität weiterhin abzusichern. Auch wenn bereits über eine große klinische Erfahrung verfügt werden kann, so bleibt die optimale Konstellation und Dosierung von Thrombozytenkonzentraten für spezielle Indikationen weitestgehend unbekannt (Norfolk et al. 1998).

7 Schlussfolgerungen

Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten lässt sich in Zukunft sicherlich noch verbessern. Diese Arbeit wollte mit Hilfe von verschiedenen Parametern (CCI, Recovery und Regressionsanalyse) auf verschiedene Diagnosen und Faktoren hinweisen, die den Verbrauch der TK beeinflussen.

Den höchsten Plättchenanstieg zeigte die Gruppe der MDS, gefolgt von den Myelompatienten, der Gruppe der NHL, der solitären Tumoren und der Gruppe der AML.

Die signifikanten Faktoren, die den Verbrauch der TK beeinflusst haben, nämlich die Art der Stammzelltransplantation (allogen oder autolog), Diagnosen ALL, CML und Myeloma, Blutgruppe 0 negativ, Konditionierung mit Melphalan, Gabe von Sando-globulin 6g und Intraglobin 7,5g und Gabe von 130µg G-CSF konnten bestimmt werden.

Durch das sich permanent weiterentwickelnde Qualitätsmanagement von Hämotherapie steigt die Sicherheit und Qualität von Transfusionen. Kontrolle, Dokumentation und Aufklärung gehören zu den wesentlichen Bestandteilen des Managementprogramms (Wissenschaftliche Beirat der BÄK 2000).

Die Arbeit wird an dieser Stelle mit folgendem Fazit beendet:

Die optimale Dosierung bleibt weiterhin weitestgehend unbekannt und sollte durch weitere Studien herausgearbeitet werden. Hierbei gilt es insbesondere die Frage zu beantworten, inwieweit frische TK mit einer patientenindividuellen Dosierung die beste Effektivität zeigen.

9 Anhang

9.1 Tabellenverzeichnis

1	Verteilung der 66 Patienten auf die einzelnen Diagnosegruppen	11
2	Gesamtüberblick der Ergebnisse jedes Patienten	23
3	Mittelwerte des CCI der allogenen und autologen Gruppe	26
4	Mittelwerte des CCI der Diagnosegruppen	27
5	Recovery der allogenen und autologen Gruppe im Mittel	28
6	Recovery der Diagnosegruppen im Mittel	28
7	Signifikanzen im Überblick (Teil 1)	30
8	Signifikanzen im Überblick (Teil 2)	30

9.2 Abbildungsverzeichnis

1	Darstellung der Diagnoseverteilung.....	10
2	Altersverteilung der einzelnen Patienten	11
3	Gesamtverbrauch der Gruppe 1 (allogen) und Gruppe 2 (autolog) an TK.....	31
4	Verbrauch der Gruppe 1 (allogen) und Gruppe 2 (autolog) an TK im Durchschnitt.....	33
5	Gesamtverbrauch der Diagnosegruppen an TK.....	34
6	Verbrauch der Diagnosegruppen an TK im Durchschnitt.....	35
7	Vergleich des mittleren CCI für die Gruppe 1 (allogen) und Gruppe 2 (autolog)	36
8	Vergleich der mittleren Wiederfindungsrate zwischen Gruppe 1 (allogen) und Gruppe 2 (autolog).....	37
9	Vergleich des mittleren CCI für die Diagnosegruppen.....	38
10	Vergleich der mittleren Wiederfindungsrate für die Diagnosegruppen.....	39

9.4 Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit tatkräftig unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. D. Barz, Prof. Dr. med. K. Höffken und OA Dr. Sayer für die Bereitstellung des Themas und der Daten.

Frau Prof. Dr. med. D. Barz möchte ich für die Betreuung und die Unterstützung innerhalb des Institutes der Transfusionsmedizin danken.

Herr Prof. Dr. med. K. Höffken sei für den Zugang zum Archiv und somit der Daten der Mildred-Scheel-Station gedankt.

Der gesamten Mildred-Scheel-Station für die freundliche Unterstützung zu jeder Zeit sei herzlichst gedankt.

Ein weiterer Dank gilt Frau Dr. med. S. Rummler und Ch. Kummer, die mir stets mit gutem Rat und nützlichen Informationen zur Seite standen.

Einen ganz besonderer Dank möchte ich dem Statistischen Institut und somit Herrn Dr. Volland aussprechen, der mit viel Geduld meine Statistik ins Rollen brachte.

Als letztes, aber deswegen nicht weniger wichtig, möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, ohne die diese Arbeit nicht gelungen wäre, da sie es waren, die mir immer wieder Mut zu sprachen und mir beim Kampf gegen die Statistik viel Motivation gaben.

9.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- . mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- . ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- . mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. D. Barz, Prof. Dr. med. K. Hoeffken, OA Dr. med. H. Sayer, Dr. med. S. Rummler und Dr. R. Volland,
- . die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- . Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- . und ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 1.10.06

Nadine Beuershausen